

Rec'd PCT/PTO 18 MAR 2005

PCT/JP03/11753

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

12.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 9月19日

出願番号  
Application Number: 特願2002-272834  
[ST. 10/C]: [JP2002-272834]

REC'D 30 OCT 2003

WIPO PCT

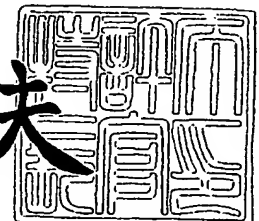
出願人  
Applicant(s): 杏林製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月17日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 KR02091  
【提出日】 平成14年 9月19日  
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿  
【発明者】

【住所又は居所】 栃木県小山市西城南 5 - 3 0 - 8

【氏名】 河野 靖志

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 5 9 3 2 B 1 0 2

【氏名】 田中 清照

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県小山市乙女 1 - 7 - 1 6

【氏名】 栗山 和彦

【特許出願人】

【識別番号】 000001395

【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社

【代表者】 荻原 郁夫

【代理人】

【識別番号】 100067541

【弁理士】

【氏名又は名称】 岸田正行

【電話番号】 03-3212-3431

【選任した代理人】

【識別番号】 100108361

【弁理士】

【氏名又は名称】 小花弘路

【選任した代理人】

【識別番号】 100103506

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野弘晋

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044716

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

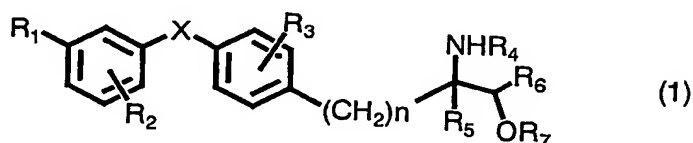
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミノアルコール誘導体とその付加塩及び免疫抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



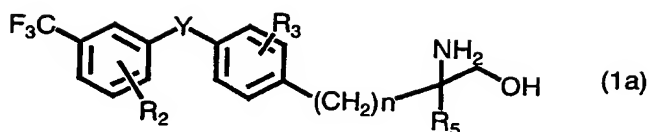
[式中、 $R_1$ はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、無置換または置換基を有しても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基を示し、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、 $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、 $R_4$ は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、フェニル基、アラルキル基、カルボキシ基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 $X$ はO、S、SO、SO<sub>2</sub>を、 $n$ は1～4の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項 2】 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1a)



## 【化2】



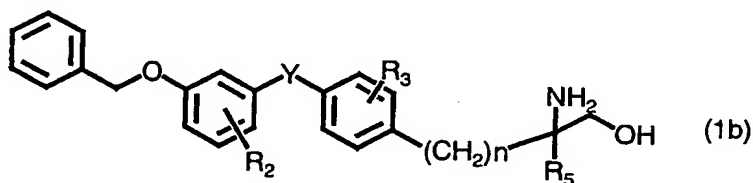
[式中、YはOまたはSを示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>及びnは前記定義に同じ]  
で表される化合物であることを特徴とする請求項1記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項3】 前記R<sub>3</sub>が塩素原子であることを特徴とする請求項2に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項4】 前記R<sub>3</sub>がトリフルオロメチル基であることを特徴とする請求項2に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項5】 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)

## 【化3】



[式中、YはOまたはSを示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>及びnは前記定義に同じ]  
で表される化合物であることを特徴とする請求項1に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項6】 前記R<sub>3</sub>が塩素原子であることを特徴とする請求項5に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

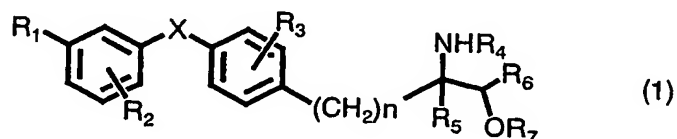
【請求項7】 前記R<sub>3</sub>がトリフルオロメチル基であることを特徴とする請求項5に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項 8】 前記一般式 (1) で示される化合物が、

- 1) (±) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール、
- 2) (+) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール、
- 3) (±) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルペンタン-1-オール、
- 4) (+) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルペンタン-1-オール、
- 5) (±) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール、
- 6) (+) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール、
- 7) (±) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール、
- 8) (-) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール、又は
- 9) 3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ヘキサン-2-オールである請求項 1 記載のアミノアルコール誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

【請求項 9】 一般式 (1)

【化 4】



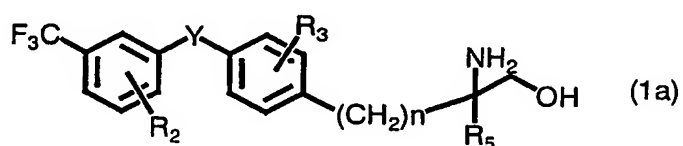
[式中、 $R_1$ はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、無置換または置換基を有しても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィ

ニル基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルホニル基を示し、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、 $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基を示し、 $R_4$ は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基、炭素数 1～5 の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオメチル基、フェニル基、アラルキル基、カルボキシル基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一又は異なって水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、 $X$ は O、S、SO、SO<sub>2</sub>を、 $n$ は 1～4 の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤。

【請求項 10】 前記一般式 (1) で示される化合物が、一般式 (1a)

【化 5】

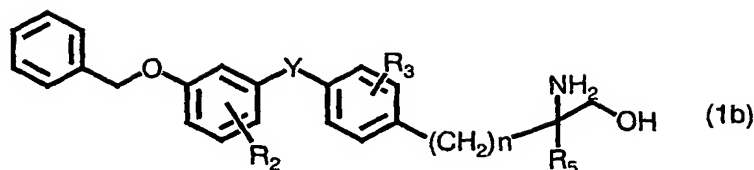


[式中、 $Y$ は O または S を示し、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  及び  $n$  は前記定義に同じ]

で表されるアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする請求項 9 に記載の免疫抑制剤。

【請求項 11】 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1b)

## 【化 6】



【式中、YはOまたはSを示し、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 及びnは前記定義に同じ】

で表されるアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする請求項9に記載の免疫抑制剤。

【請求項12】 前記免疫抑制剤が、自己免疫疾患の予防または治療薬であることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

【請求項13】 前記免疫抑制剤が、関節リウマチの予防または治療薬であることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

【請求項14】 前記免疫抑制剤が、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬であることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

【請求項15】 前記免疫抑制剤が、気管支喘息または花粉症の予防または治療薬であることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

【請求項16】 前記免疫抑制剤が臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬であることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、免疫抑制剤として有用なアミノアルコール誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

## 【0003】

【特許文献1】 WO9408943号明細書

【特許文献2】 特開平9-2579602号公報

【特許文献3】 WO0206268号明細書

【特許文献4】 特開平2002-53575号公報

【特許文献5】 特開平2002-167382号公報

## 【0004】

免疫抑制剤は関節リウマチ、腎炎、変形性膝関節炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬として多方面に利用されている。特に、医療技術の進歩に伴い、組織や臓器等の移植手術が数多く実施されるようになってきた近年の医療現場においては、移植後の拒絶反応をいかにうまくコントロールすることができるかが移植の成否を握っており、この領域においても免疫抑制剤は大変重要な役割を果たしている。

## 【0005】

臓器移植においては、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルに代表される代謝拮抗剤、シクロスポリンAやタクロリムスに代表されるカルシニューリン阻害剤、プレドニゾロンに代表される副腎皮質ホルモン剤が用いられている。しかしながら、これらの薬剤は効果が不十分であったり、また腎障害などの重篤な副作用を回避するために薬物の血中濃度モニタリングが必須とされているものもあり、その効果や副作用の点で必ずしも満足のできるものではない。

## 【0006】

さらに、免疫抑制剤の副作用を軽減し十分な免疫抑制作用を得るために、作用機序の異なる複数の薬剤を使用する多剤併用療法が一般的であり、前述した免疫抑制剤とは異なる作用機序を持つ新しいタイプの薬剤の開発も望まれている。

## 【0007】

本発明者らはこのような課題を解決するために、2-アミノ-1-エタノール

誘導体に着目し、新しいタイプの免疫抑制剤の探索を行った。

# 【0008】

免疫抑制剤として、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体が【特許文献1】、【特許文献2】に開示されているが、本発明の特徴であるジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有する2-アミノ-1-エタノール誘導体が優れた免疫抑制効果を示すことは知られていなかった。また、【特許文献3】、【特許文献4】、【特許文献5】に免疫抑制剤としてアミノアルコール誘導体が開示されているが、本出願化合物とは構造を異にするものである。

# 【0009】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないアミノアルコール誘導体を提供することにある。

# 【0010】

## 【課題を解決するための手段】

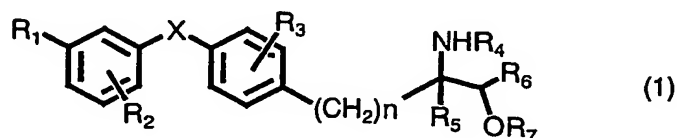
本発明者らは、代謝拮抗剤やカルシニューリン阻害剤とは作用機序を異にする免疫抑制剤について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている免疫抑制剤とは構造を異にした新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノアルコール誘導体、特に一方のアリール基のパラ位にアミノアルコール基を含む炭素鎖を有し、もう一方のアリール基のメタ位に置換基を有する化合物が強力な免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

# 【0011】

即ち、本発明は一般式(1)

# 【0012】

## 【化7】



# 【0013】

[式中、R<sub>1</sub>はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル

基、アラルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、無置換または置換基を有しても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルフィニル基、炭素数 1～4 の低級アルキルスルホニル基を示し、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、 $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基を示し、 $R_4$ は水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基、炭素数 1～5 の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 $R_5$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオメチル基、フェニル基、アラルキル基、カルボキシ基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一又は異なって水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、 $X$ は O、S、SO、SO<sub>2</sub>を、 $n$ は 1～4 の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

【0014】

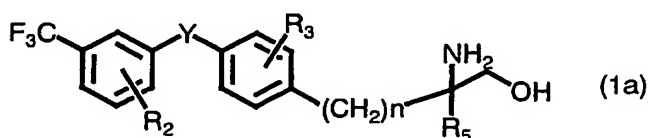
【発明の実施の形態】

さらに詳しくは、

本発明は、一般式 (1a)

【0015】

【化 8】



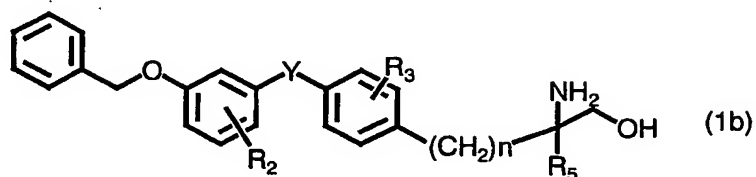
【0016】

〔式中、YはOまたはSを示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>及びnは前記定義に同じ〕で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩、および

一般式 (1b)

【0017】

【化9】



【0018】

〔式中、YはOまたはSを示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>及びnは前記定義に同じ〕で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤に関するものである。

【0019】

本発明における上記一般式 (1)、一般式 (1a) 及び一般式 (1b) は新規化合物である。

【0020】

本発明における一般式 (1) で表される化合物の薬理学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

【0021】

また、本発明の一般式 (1) において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、「トリハロメチル基」とはトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基を表し、「炭素数1～4の低級アルキル基」、「炭素数1～4の低級アルコキシ基」、「炭素数1～4の低級アルキルチオ基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基」、「炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロ



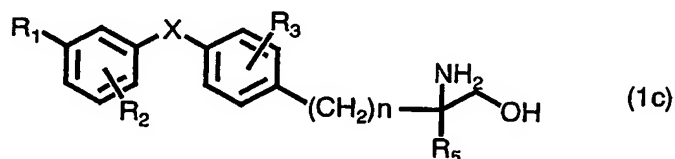
ピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数1～4の炭化水素が挙げられる。「置換基を有しても良いフェノキシ基」、「置換基を有しても良いアラルキル基」、「置換基を有しても良いベンゾイル基」、「置換基を有しても良いベンジル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。「アラルキル基」、「アラルキルオキシ基」の「アラルキル基」とはベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、フェニルプロピル基が挙げられる。また、「炭素数1～5の低級脂肪族アシル基」とは、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖もしくは分岐した炭素数1～5の低級脂肪族アシル基が挙げられる。

## 【0022】

本発明によれば、上記一般式(1)で表される化合物のうちR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>が水素原子である化合物、すなわち一般式(1c)

## 【0023】

## 【化10】



## 【0024】

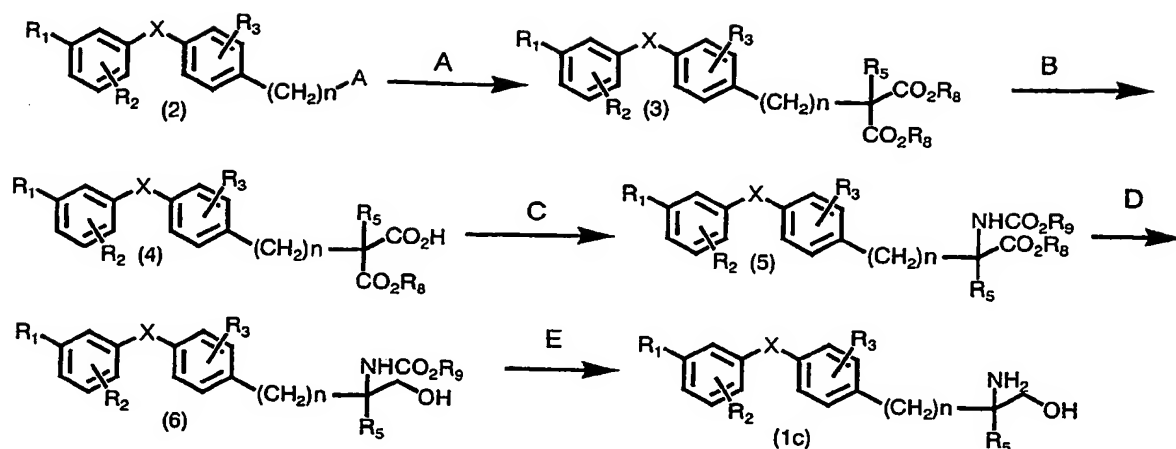
[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、例えば以下に示すような経路により製造することができる。

## 【0025】

## 【化 1 1】

## 合成経路 1

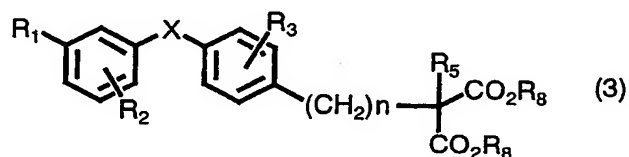


## 【0026】

合成経路 1 で一般式 (3)

## 【0027】

## 【化 1 2】



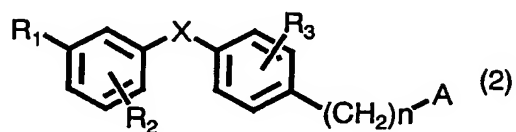
## 【0028】

[式中、 $\text{R}_8$ は炭素数 1～4 の低級アルキル基を示し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{X}$ 及び  $n$  は前述の通り]

で表される化合物は、一般式 (2)

## 【0029】

## 【化 1 3】



## 【0030】

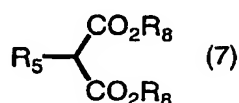
[式中、 $\text{A}$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{X}$ 及び  $n$

は前述の通り]

で表される化合物と一般式 (7)

【0031】

【化14】



【0032】

[式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>8</sub>は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる (工程A)。

【0033】

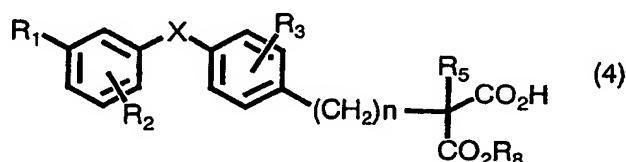
反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF) などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

【0034】

合成経路1で一般式 (4)

【0035】

【化15】



【0036】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式 (3) で表される化合物を加水分解することによって製造することができる (工程B)。

## 【0037】

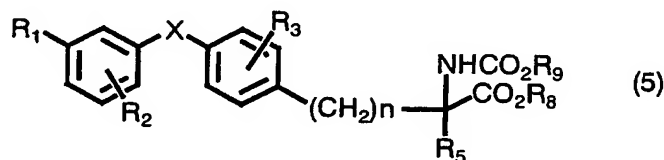
反応は水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMF、DMSOなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下に行うことができる。また、好ましくは水酸化カリウムをエタノール溶媒中で50℃にて作用させる方法が良い。

## 【0038】

合成経路1で一般式(5)

## 【0039】

## 【化16】



## 【0040】

[式中、R<sub>9</sub>は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(4)で表される化合物をCurtius転位させることによって製造することができる(工程C)。

## 【0041】

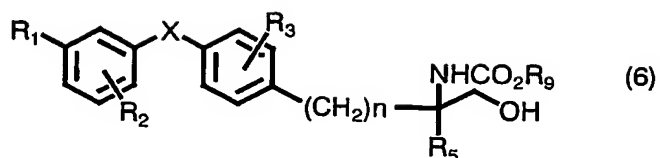
反応は、カルボキシル基をカルバマートに変換する一般的手法を用いることができ、例えばクロル炭酸エチルとNaN<sub>3</sub>を用いる方法や、好ましくはジフェニルリン酸アジド(DPPA)をトリエチルアミンなどの塩基存在下、ベンゼンやトルエン溶媒中加熱撹拌した後にメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノールなどの低級アルコールを加えて加熱撹拌を継続するか、もしくは低級アルコールのみを反応溶媒として用い加熱撹拌下、好ましくは加熱還流下に行うことができる。

## 【0042】

合成経路1で一般式(6)

## 【0043】

【化17】



【0044】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_9$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(5)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程D)。

【0045】

反応は、ボラン( $BH_3$ )や9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)のようなアルキルボラン誘導体、ジイソブチルアルミニウムヒドライド( $(iBu)_2AlH$ )、水素化ホウ素ナトリウム( $NaBH_4$ )、水素化アルミニウムリチウム( $LiAlH_4$ )等の金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム( $LiBH_4$ )を用い、反応溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は $0^\circ C$ ～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

【0046】

合成経路1で前述一般式(1c)で表される化合物は上記一般式(6)で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる(工程E)。

【0047】

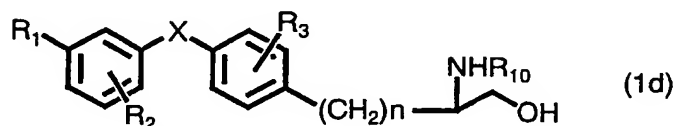
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は $0^\circ C$ ～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては $0^\circ C$ ～加熱還流下にて、好適には $80^\circ C$ ～ $100^\circ C$ にて行うことができる。

【0048】

一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ が水素原子、炭素数1~4の低級アルキル基、フェニル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基で、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式(1d)

【0049】

【化18】



【0050】

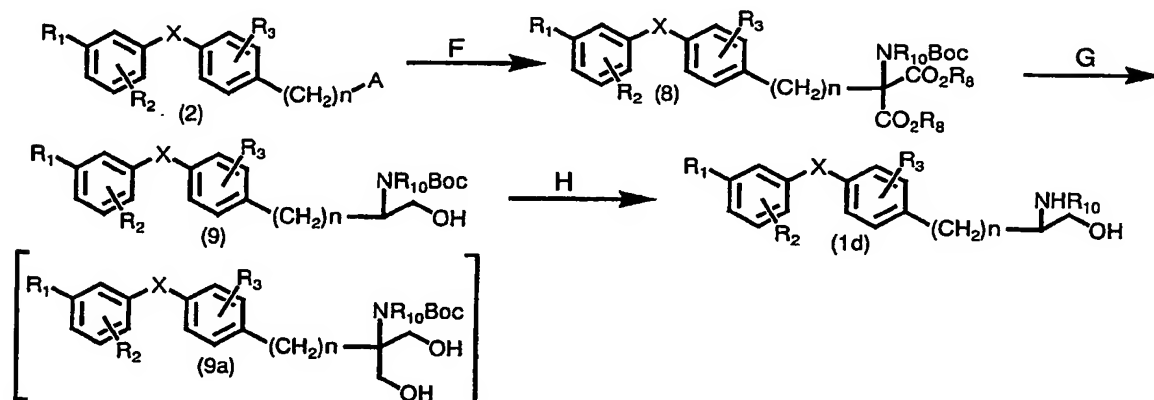
[式中、 $R_{10}$ は水素原子、炭素数1~4の低級アルキル基、フェニル基及び無置換または置換基を有しても良いベンジル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、以下に示すような経路によっても製造することができる。

【0051】

【化19】

合成経路2

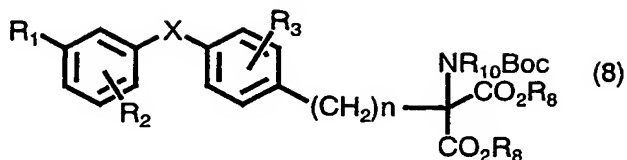


【0052】

合成経路2で一般式(8)

【0053】

【化20】



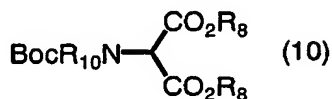
【0054】

[式中、Bocはt-ブトキシカルボニル基を示し、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_{10}$ 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式(2)で表される化合物と一般式(10)

【0055】

【化21】



【0056】

[式中、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_{10}$ 及びBocは前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる(工程F)。

【0057】

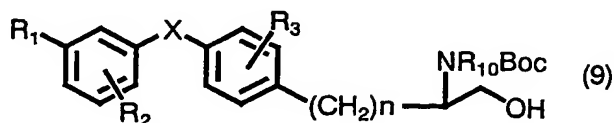
反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては $0^\circ\text{C}$ ～加熱還流下にて、好適には $80^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ にて行うことができる。

【0058】

合成経路2で一般式(9)

【0059】

【化22】



## 【0060】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{10}$ 、 $X$ 、 $Boc$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(8)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程G)。

## 【0061】

反応は、 $BH_3$ や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

## 【0062】

合成経路2で前述一般式(1d)で表される化合物は、上記一般式(9)で表される化合物を酸分解することによって製造することができる(工程H)。

## 【0063】

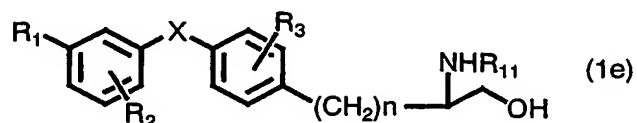
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

## 【0064】

一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ が炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基で、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式(1e)

## 【0065】

## 【化23】



## 【0066】

[式中、 $R_{11}$ は炭素数1～5の低級脂肪族アシル基及び無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

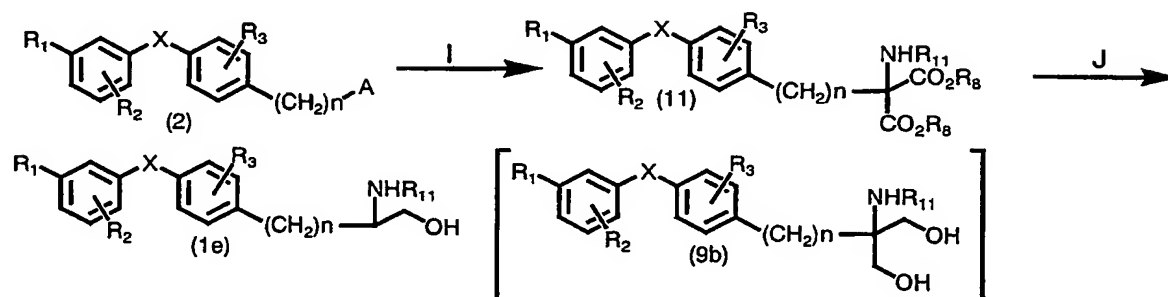


で表される化合物は、下記に示す合成経路 3 によって製造することができる。

【0067】

【化 2 4】

合成経路 3

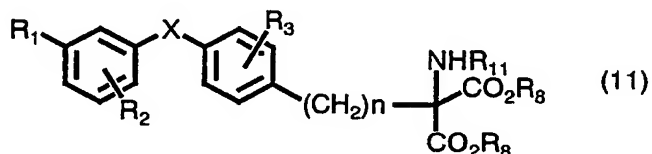


【0068】

合成経路 3 で一般式 (11)

【0069】

【化 2 5】



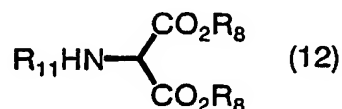
【0070】

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、 $R_{11}$ 、 $X$  及び  $n$  は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式 (2) で表される化合物と一般式 (12)

【0071】

【化 2 6】



【0072】

[式中、 $R_8$  及び  $R_{11}$  は前述の通り]

で表される化合物を塩基の存在下に作用させることによって製造することができる (工程 I)。

## 【0073】

反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

## 【0074】

合成経路3で前述一般式(1e)で表される化合物は、上記一般式(11)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程J)。

## 【0075】

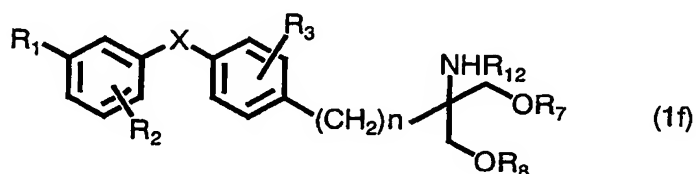
反応は、 $BH_3$ や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としてはTHF、1, 4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

## 【0076】

一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ が水素原子、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基あるいは無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基で、 $R_5$ が炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、 $R_6$ が水素原子である化合物、すなわち一般式(1f)

## 【0077】

## 【化27】



## 【0078】

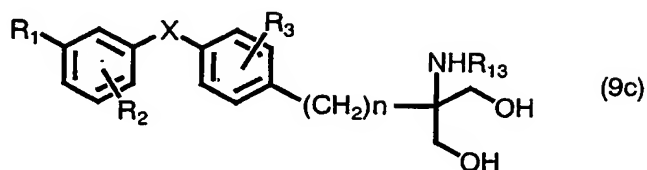
[式中、 $R_{12}$ は水素原子、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前記合成経路2及び合成経路3で得られるジオール体、す

なわち一般式 (9c)

【0079】

【化28】



【0080】

[式中、 $R_{13}$ は炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基、Boc基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]で表される化合物と一般式 (13)

【0081】

【化29】



【0082】

[式中、 $R_8$ 及び $A$ は前述の通り]

で表される化合物を反応させた後、必要に応じて酸分解することによって製造することができる。

【0083】

反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下、塩化メチレン、THF、1,4-ジオキサンなどを反応溶媒として用い0℃～常温下に行うことができる。好ましくは、酸化銀の存在下、アセトニトリル中、常温下に反応させる方法が良い。また、一般式 (9c) の $R_{13}$ がBoc基である場合の酸分解反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

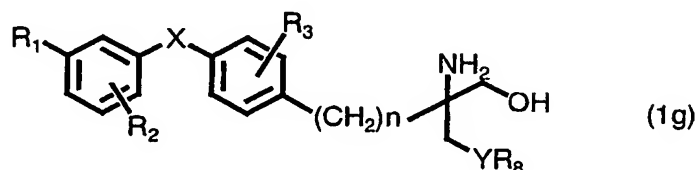
【0084】

一般式 (1) で表される化合物のうち $R_5$ が炭素数1～4の低級アルコキシメ

チル基、炭素数 1～4 の低級アルキルチオメチル基、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式 (1 g)

【0085】

【化30】



【0086】

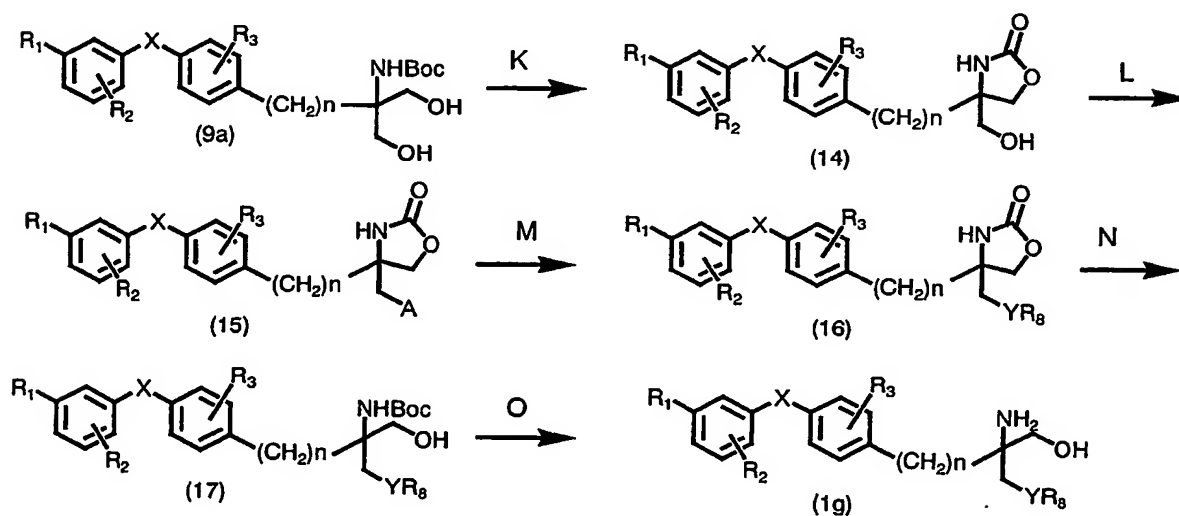
[式中、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は以下の合成経路によっても製造することができる。

【0087】

【化31】

合成経路 4

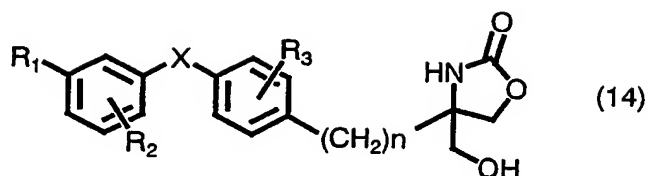


【0088】

上記合成経路 4 で一般式 (1 4)

【0089】

【化 3 2】



【0090】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(9a)の化合物から製造することができる(工程K)。

【0091】

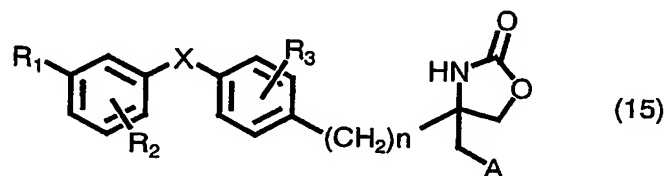
反応は水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、THF、1,4-ジオキサン、DMF、ベンゼン、トルエンを反応溶媒として用い、0℃～加熱還流下、好ましくは常温下に行うことができる。また、ピリジン溶媒中、パラトルエンスルホンクロリドと加熱還流下、好ましくは80℃～100℃にて行うこともできる。

【0092】

合成経路4で一般式(15)

【0093】

【化 3 3】



【0094】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $A$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(14)で表される化合物のヒドロキシ基をハロゲン原子に変換することによって製造することができる(工程L)。

【0095】

反応は、トリフェニルフォスフィン、イミダゾールの存在下、塩化メチレン、

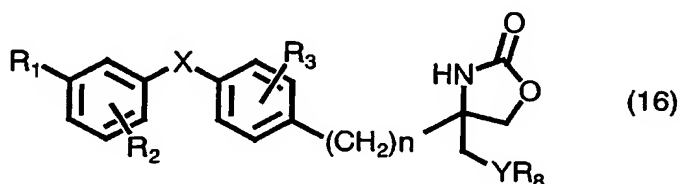
THF、1, 4-ジオキサンを反応溶媒として用い、0℃～常温下にて四塩化炭素、四臭化炭素あるいはヨウ素等を反応させて製造することができる。また、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼンなどの溶媒を用い、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、パラトルエンスルホンクロリド、またはメタンスルホンクロリドと0℃～80℃にて好ましくは常温下にて反応させ対応するスルホン酸エステルを合成後、THF、アセトニトリル好ましくはアセトンを反応溶媒として用い、常温下から加熱還流下に臭化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムを作用させても製造することができる。

【0096】

合成経路4で一般式(16)

【0097】

【化34】



【0098】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>、X、Y及びnは前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(15)で表される化合物と一般式(18)

【0099】

【化35】



【0100】

[式中、R<sub>8</sub>及びYは前述の通り]

で表される化合物を反応させることによって製造することができる(工程M)。

【0101】

反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムブトキシド、カ

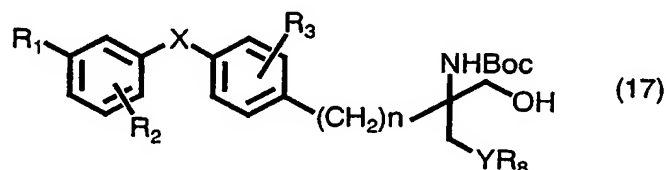
リウムブトキシドなどの無機塩基の存在下、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMF好ましくはTHFを反応溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。

## 【0102】

反応経路4で一般式(17)

## 【0103】

## 【化36】



## 【0104】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_8$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$ 及びBocは前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式(16)で表される化合物をBoc化後、オキサゾリジノン環を開環させることによって製造することができる(工程N)。

## 【0105】

反応はTHF、1, 4-ジオキサン、好ましくはアセトニトリルを反応溶媒として用い、通常のBoc化条件にて行うことができ、好ましくはジメチルアミノピリジンの存在下、Boc<sub>2</sub>Oを常温下～80℃にて作用させBoc化体を製造後、炭酸セシウムの存在下、メタノールを溶媒として、常温下にオキサゾリジノン環を開環させることができる。

## 【0106】

合成経路4で前記一般式(1g)で表される化合物は上記一般式(17)で表される化合物を酸分解することによって製造することができる(工程O)。

## 【0107】

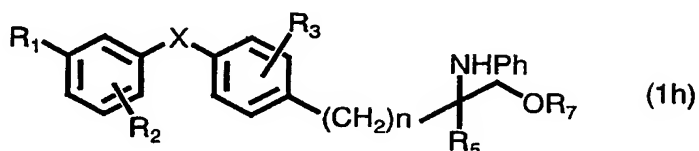
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

【0108】

一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ がフェニル基、 $R_6$ が水素原子である化合物、すなわち一般式(1h)

【0109】

【化37】

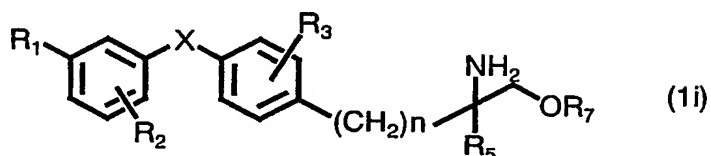


【0110】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]  
で表される化合物は一般式(1i)

【0111】

【化38】



【0112】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]  
で表される化合物とフェニルビスマス試薬を反応させることによって製造することができる。

【0113】

反応は $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ を酢酸銅の存在下、反応溶媒として塩化メチレンを用い、場合によってはモレキュラシーブスを加え、常温下に反応させるのが好ましい。

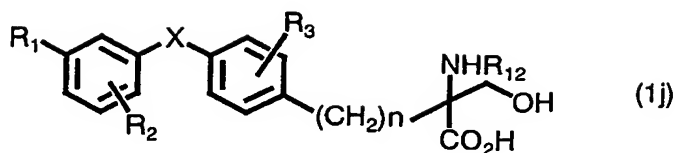
【0114】

一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ が水素原子、炭素数1~5の低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基で、 $R_5$ がカルボキシ基、 $R_6$ 、 $R_7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式(1j)

【0115】



【化 39】



【0116】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{12}$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は前記一般式(9c)で表される化合物のヒドロキシ基の一つを保護した後、酸化反応にふし必要に応じ脱保護することによって製造することができる。

【0117】

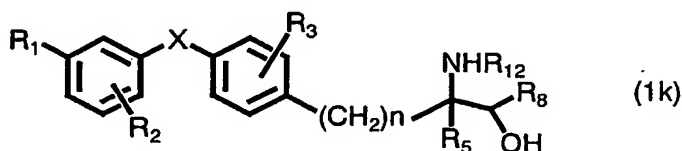
反応は、まず一般のヒドロキシ基保護基であるアセチル基、ベンゾイル基などのアシル型保護基や *t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などのシリル型保護基を用いてヒドロキシ基の一方を保護した後、過マンガン酸カリウム、四酢酸鉛、四酸化ルテニウム、好ましくはクロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロムを酸化剤として用い、反応溶媒はアセトン、DMF、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、酢酸などを用い、0℃～常温下に行うことができる。また、引き続くヒドロキシ基の脱保護反応は、アシル型ヒドロキシ保護体の場合、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応温度としては0℃～常温下にて行うことができる。また、シリル型ヒドロキシ保護体の場合、THF、DMF、1,4-ジオキサン等を溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドを0℃～常温下に作用させて行う事ができる。さらに、一般式(9c)の $R_{13}$ がBoc基である場合、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、酸分解反応し合成できる。

【0118】

一般式(1)で表される化合物のうち $R_4$ が水素原子、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基あるいは無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基で、 $R_6$ が炭素数1～4の低級アルキル基、 $R_7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式(1k)

【0119】

【化40】



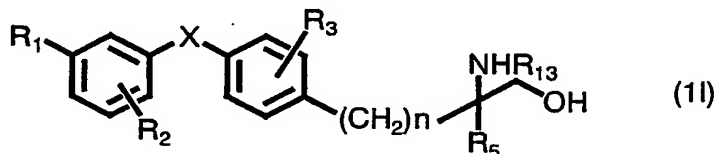
【0120】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_{12}$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は一般式(1l)

【0121】

【化41】



【0122】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_{13}$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物をアルデヒドへと酸化し、有機金属試薬と反応させた後、必要に応じ脱保護することによって製造することができる。

【0123】

酸化反応は、一般に用いられるアルコールのアルデヒドへの酸化手法を用いることができ、例えばクロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロム、炭酸銀、二酸化マンガン等の金属酸化剤や、塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、DCC、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の各種DMSO活性化剤を用いたDMSO酸化が挙げられ、得られたアルデヒド体はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の低級アルキルリチウムや低級アルキルGrignard試薬をTHF、エーテル、1, 4

ージオキサン等を反応溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。さらにR<sub>13</sub>がBoc基である場合の脱保護反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはR<sub>13</sub>が低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基の場合で脱保護が必要な場合、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃から100℃にて行うことができる。

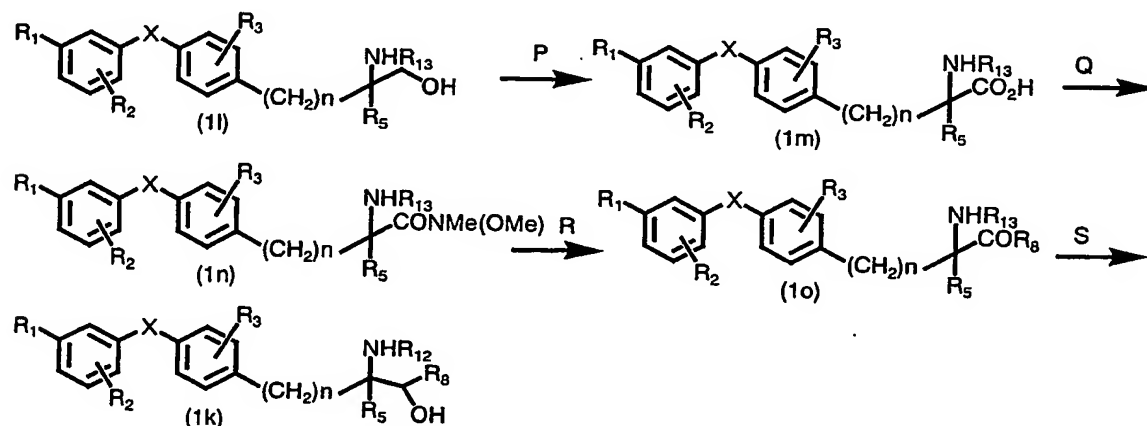
## 【0124】

さらに一般式(1k)で表される化合物は下記の合成経路によっても製造することができる。

## 【0125】

## 【化42】

## 合成経路5



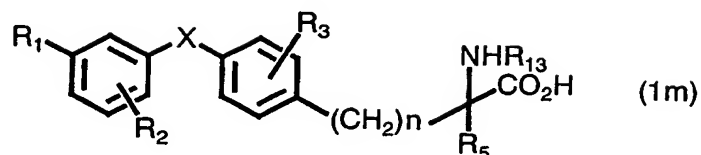
## 【0126】

## 合成経路5

合成経路5で一般式(1m)

## 【0127】

## 【化 4 3】



## 【0128】

[式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は前述一般式(11)で表される化合物を酸化することによって製造することができる(工程P)。

## 【0129】

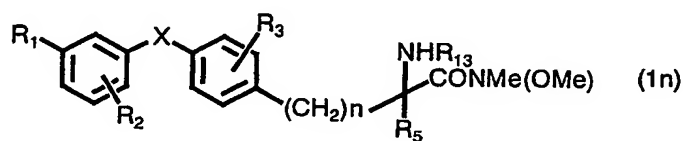
反応は過マンガン酸カリウム、四酢酸鉛、四酸化ルテニウム、好ましくはクロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウムなどの酸化クロムーピリジン錯体や酸化クロムを酸化剤として用い、反応溶媒はアセトン、DMF、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、酢酸などを用い、 $0^\circ\text{C}$ ～常温下に行うことができる。

## 【0130】

合成経路5で一般式(1n)

## 【0131】

## 【化 4 4】



## 【0132】

[式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_{13}$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式(1m)で表される化合物とN、O-ジメチルヒドロキシルアミンを縮合させることによって製造することができる(工程Q)。

## 【0133】

反応は通常のペプチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。

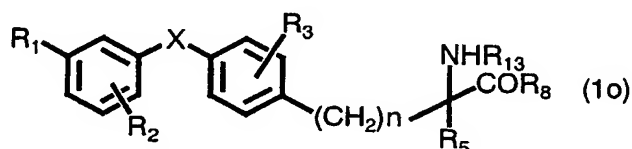
。反応は、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下にジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、DPPA、ジエチルホスホニルシアニド (DEPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (WSC) 等の縮合剤の存在下、場合によっては4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を触媒として加え、反応溶媒としてはTHF、DMSO、DMF、塩化メチレン等を用い、反応温度としては0℃～室温下に行うことができる。

【0134】

合成経路5で一般式(1o)

【0135】

【化45】



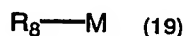
【0136】

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>13</sub>、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式(1n)で表される化合物と一般式(19)

【0137】

【化46】



【0138】

[式中、MはLi、MgCl、MgBr、MgIを示し、R<sub>8</sub>は前述の通り]

で表される化合物を反応させることによって製造することができる(工程R)。

【0139】

反応は、エーテル、1,4-ジオキサン、THFなどの有機溶媒を用い、-78℃～常温下に行うことができる。

【0140】

合成経路5で一般式(1k)で表される化合物は上記一般式(1o)で表され

る化合物を還元後、必要に応じては脱保護することによって製造することができる。

#### 【0141】

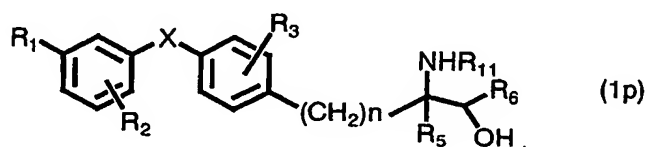
反応は、 $\text{BH}_3$ や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(\text{iBu})_2\text{AlH}$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $\text{LiBH}_4$ を用い、反応溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は $0^\circ\text{C}$ ～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。また $\text{R}_{13}$ がBoc基である場合の脱保護反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は $0^\circ\text{C}$ ～常温下に行うことができる。さらに $\text{R}_{13}$ が低級脂肪族アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基の場合で脱保護が必要な場合、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応温度としては $0^\circ\text{C}$ ～加熱還流下にて、好適には $80^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ にて行うことができる。

#### 【0142】

一般式(1)で表される化合物のうち $\text{R}_4$ が炭素数1～5の低級アシル基、無置換または置換基を有しても良いベンゾイル基である化合物、すなわち一般式(1p)

#### 【0143】

#### 【化47】



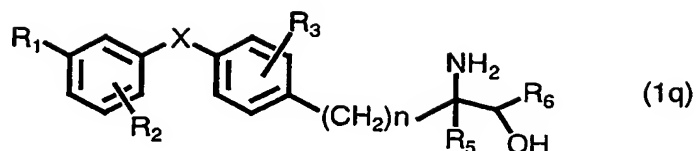
#### 【0144】

[式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物は一般式(1q)

#### 【0145】

【化 4 8】



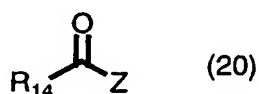
【0146】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $X$ 及び $n$ は前述の通り]

で表される化合物を一般式 (20)

【0147】

【化 4 9】



【0148】

[式中、 $R_{14}$ は炭素数1～4の低級アルキル基あるいは無置換または置換基を有しても良いフェニル基を、 $Z$ はハロゲン原子またはヒドロキシ基を示す]

で表される化合物と縮合させることによって製造することができる。

【0149】

反応は一般式 (20) の $Z$ がヒドロキシ基の場合、通常のペプチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。反応は、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下にDCC、DIPC、DPPA、DEPC、WSC等の縮合剤の存在下、場合によってはDMAPを触媒として加え、反応溶媒としてはTHF、DMSO、DMF、塩化メチレン等を用い、反応温度としては0℃～室温下に行うことができる。

【0150】

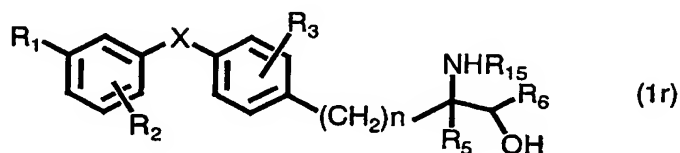
また、一般式 (20) の $Z$ がハロゲン原子の場合、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下にTHF、塩化メチレン、1,4-ジオキサンなどを溶媒として用い、0℃～室温下に行うことができる。

【0151】

一般式 (1) で  $R_4$  が炭素数 1～4 の低級アルキル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基である化合物すなわち一般式 (1 r)

【0152】

【化50】



【0153】

[式中、 $R_{15}$  は炭素数 1～4 の低級アルキル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基を示し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $X$  及び  $n$  は前述の通り] で表される化合物は、前述一般式 (1 p) で表される化合物を還元することによって製造することができる。

【0154】

反応は  $BH_3$  や  $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$  などの金属水素錯化合物、好ましくは  $LiAlH_4$  を用い、反応溶媒としては THF や 1, 4-ジオキサンなどを用い、 $0^\circ C$ ～加熱還流下に行うことができる。

【0155】

また、各一般式中の  $X$  が  $SO$ 、 $SO_2$  である化合物は、対応する  $X$  が  $S$  である化合物を酸化することによっても製造することができる。

【0156】

反応は 1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THF、塩化メチレン、クロロホルムなどを反応溶媒として用い、酸化剤として過マンガン酸カリウムやメタクロロ過安息香酸、過酸化水素水を用い、 $0^\circ C$ ～加熱還流下にて、好適には常温にて行うことができる。

【0157】

【実施例】

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

【0158】

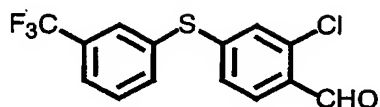


## &lt;参考例 1&gt;

2-クロロ-4-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ベンズアルデヒド

【0159】

【化51】



【0160】

2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.15g)、3-(トリフルオロメチル)チオフェノール (1.33g) のDMF (20mL) 溶液に炭酸カリウム (2.76g) を加え120℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製した。目的物 (1.96g) を淡黄色油状物として得た。

【0161】

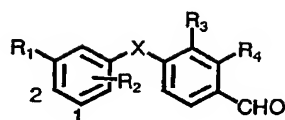
## &lt;参考例 2～32&gt;

以下、種々のチオフェノール及びフェノールを用い、上記と同様な方法によって表1に示す化合物を合成した。

【0162】

【表 1】

表 1



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
2	Cl	1-Cl	H	Cl	O	17	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O
3	t-Bu	1-H	H	H	O	18	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O
4	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	19	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O
5	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	20	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O
6	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	21	PhO	1-H	H	Cl	O
7	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	O	22	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O
8	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	23	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O
9	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	24	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O
10	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	25	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O
11	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	26	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O
12	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	27	MeO	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O
13	CF <sub>3</sub>	1-MeO	H	Cl	O	28	MeS	1-H	H	H	O
14	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	29	Cl	1-Cl	H	H	S
15	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	30	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
16	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	31	MeO	1-H	H	Cl	S

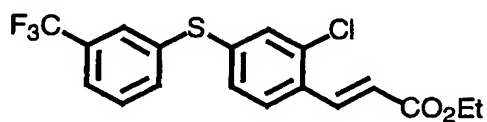
【0163】

&lt;参考例32&gt;

2'-クロロ-4'-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ケイヒ酸エチル

【0164】

【化52】



【0165】

アルゴンガス気流下、0℃にてジエチルホスホノ酢酸エチル (1.35mL) の THF (30mL) 溶液に60%水素化ナトリウム (272mg) を加えて30分攪拌後、参考例1の化合物 (1.96g) の THF (15mL) 溶液を滴下した。同温にて2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製した。目的物（1.72 g）を無色油状物として得た。

【0166】

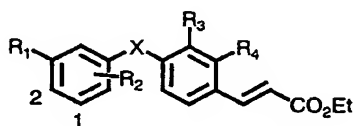
<参考例33～62>

参考例 2～31の化合物を用い上記と同様な方法によって表 2 に示す化合物を合成した。

【0167】

【表 2】

表 2



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
33	Cl	1-Cl	H	Cl	O	48	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O
34	t-Bu	1-H	H	H	O	49	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O
35	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	50	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O
36	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	51	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O
37	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	52	PhO	1-H	H	Cl	O
38	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	O	53	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O
39	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	54	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O
40	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	55	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O
41	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	56	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O
42	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	57	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O
43	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	58	MeO	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O
44	CF <sub>3</sub>	1-MeO	H	Cl	O	59	MeS	1-H	H	H	O
45	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	60	Cl	1-Cl	H	H	S
46	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	61	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
47	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	62	MeO	1-H	H	Cl	S

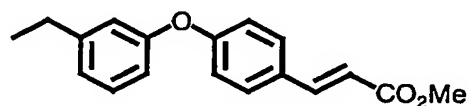
【0168】

<参考例63>

4' - (3 - エチルフェノキシ) ケイヒ酸メチル

【0169】

【化 5 3】



## 【0170】

3-エチルフェノール (1.13g)、4'-フルオロケイヒ酸メチル (834mg) の DMF (50mL) 溶液に炭酸カリウム (1.92g) を加え 140℃ にて 8 時間加熱撹拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製した。目的物 (540mg) を黄色油状物として得た。

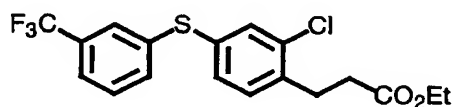
## 【0171】

## &lt;参考例64&gt;

2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ) ジヒドロケイヒ酸エチル

## 【0172】

## 【化54】



## 【0173】

参考例32の化合物 (1.72g) をエタノール (70mL) に溶解し 0℃ にて撹拌下、塩化ビスマス (703mg) を加えた。水素化ホウ素ナトリウム (673mg) を少量ずつ加えた後、同温にて 1 時間、室温にて 3 時間撹拌した。反応液に氷水を加え析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (1.50g) を無色油状物として得た (方法A)。

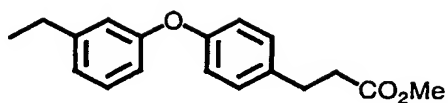
## 【0174】

## &lt;参考例65&gt;

4'-(3-エチルフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸メチル

## 【0175】

【化55】



【0176】

参考例63の化合物 (540mg) をエタノール (20mL) に溶解し、10% -Pd/C (80.0mg) を加え水素気流下、室温にて3時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し目的物を無色油状物として得た (方法B)。

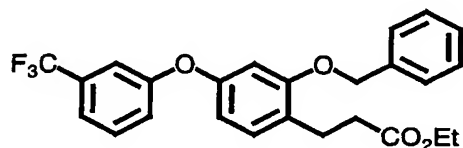
【0177】

&lt;参考例66&gt;

2'-ベンジルオキシ-4'-[(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチル

【0178】

【化56】



【0179】

参考例38の化合物 (2.29g) を酢酸エチル (30mL) に溶解し、5% -Pd/C-エチレンジアミン錯体 (230mg) を加え水素気流下、室温にて3.5時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、目的物 (2.30g) を淡黄色油状物として得た (方法C)。

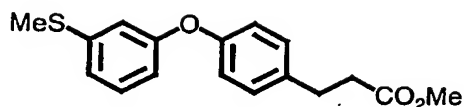
【0180】

&lt;参考例67&gt;

4'-[(3-メチルチオ)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸メチル

【0181】

## 【化57】



## 【0182】

アルゴンガス気流下、参考例59の化合物 (4.07g) をメタノール (50mL) に溶解し 10℃にて攪拌下に、マグネシウム (1.00g) を加えた。同温にて3時間攪拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (3.70g) を無色油状物として得た(方法D)。

## 【0183】

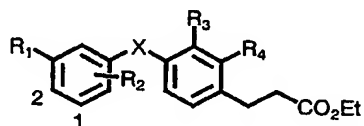
<参考例68~95>

参考例33~37、39~58、60~62の化合物を用い、上記と同様な方法によって表3に示す化合物を合成した。

## 【0184】

【表3】

表3



参考例	R1	R2	R3	R4	X	方法	参考例	R1	R2	R3	R4	X	方法
68	Cl	1-Cl	H	Cl	O	A	82	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	B
69	t-Bu	1-H	H	H	O	B	83	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	B
70	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	B	84	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	A
71	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	B	85	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O	C
72	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	B	86	PhO	1-H	H	Cl	O	A
73	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	B	87	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O	A
74	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	B	88	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O	A
75	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	B	89	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O	A
76	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	B	90	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O	A
77	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	A	91	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O	A
78	CF <sub>3</sub>	1-MeO	H	Cl	O	B	92	MeO	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	A
79	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	A	93	Cl	1-H	H	H	S	D
80	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	B	94	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	A
81	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	B	95	MeO	1-H	H	Cl	S	A

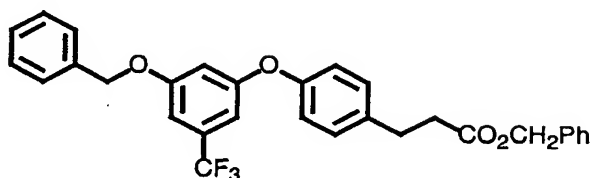
【0185】

&lt;参考例96&gt;

4'-[3-ベンジルオキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロ  
ケイヒ酸ベンジル

【0186】

【化58】



【0187】

参考例92の化合物 (840mg) を塩化メチレン (20mL) に溶解し 0℃にて攪拌下  
に、1mol/L-三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (3.42mL) を滴下し、その後室  
温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩  
水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、4'-  
(3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸 (75  
0mg) を淡褐色粉末として得た。得られた粉末を DMF (50mL) に溶解し、炭酸  
カリウム (1.04g)、ベンジルブロミド (0.602mL) を加え室温にて 8 時間攪拌し  
た。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後  
、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を褐色油状物と  
して得た。

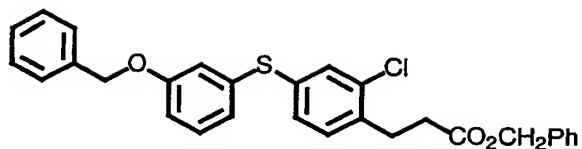
【0188】

&lt;参考例97&gt;

4'- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2'-クロロジヒドロケイヒ酸ベ  
ンジル

【0189】

【化59】



【0190】

参考例95の化合物を用い上記参考例96と同様に行い、目的物を黄色油状物として得た。

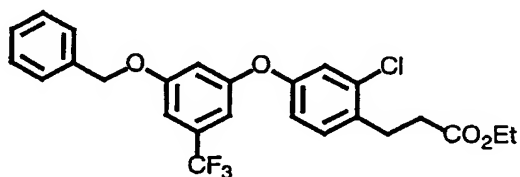
【0191】

&lt;参考例98&gt;

4'-[3-ベンジルオキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2'-クロロジヒドロケイヒ酸エチル

【0192】

【化60】



【0193】

参考例78の化合物を上記参考例96の場合と同様な操作で2'-クロロ-4'-[3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ]ジヒドロケイヒ酸を得た後、このケイヒ酸 (1.47g) をエタノール (10mL) に溶解し、0℃にて攪拌下に塩化チオニル (3mL) を滴下した。同温にて2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1後6:1) にて精製後、2'-クロロ-4'-[3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ]ジヒドロケイヒ酸エチル (1.38g) を無色油状物として得た。得られたエステルを炭酸カリウム、ベンジルブロミドを用い上記参考例96の場合と同様にしてベンジルエーテル化し、目的物を無色油状物として得た。

【0194】

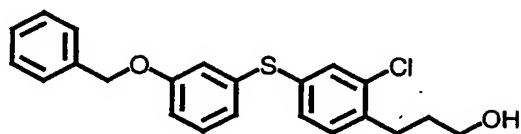
&lt;参考例99&gt;



4'-[(3-ベンジルオキシ)フェニルチオ]-2'-クロロジヒドロシンナミ  
ルアルコール

【0195】

【化61】



【0196】

参考例97の化合物 (7.40g) を THF (100mL) に溶解し、0℃にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (500mg) を加えた。10分後、20%NaOH水溶液を加え、析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (6.37g) を無色油状物として得た。

【0197】

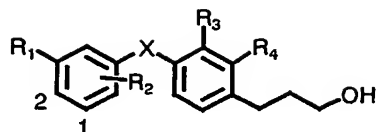
<参考例100~130>

参考例68~77、79~91、93~94、96、98の化合物を用い、上記参考例99と同様な方法によって表4に示す化合物を合成した。

【0198】

【表 4】

表4



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
100	Cl	1-Cl	H	Cl	O	116	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O
101	t-Bu	1-H	H	H	O	117	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O
102	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	118	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O
103	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	119	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O
104	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	120	PhO	1-H	H	Cl	O
105	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	121	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O
106	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	122	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O
107	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	123	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O
108	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	124	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O
109	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	125	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O
110	CF <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	126	PhCH <sub>2</sub> O	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O
111	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	127	Cl	1-H	H	H	S
112	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	128	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
113	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	129	Et	1-H	H	H	O
114	CF <sub>3</sub>	1-H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	130	MeS	1-H	H	H	O
115	CF <sub>3</sub>	1-H	H	Cl	S						

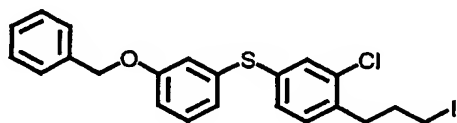
【0199】

&lt;参考例131&gt;

4'-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2'-クロロージヒドロシンナミ  
ルヨージド

【0200】

【化62】



【0201】

参考例99の化合物 (1.38g) を THF (20mL) に溶解し、0℃にて攪拌下イミ  
ダゾール (545mg)、トリフェニルホスフィン (2.10g)、ヨウ素 (2.00g) を加  
えた。同温にて2時間、室温にて1.5時間攪拌後、イミダゾール (160mg)、トリ

フェニルホスフィン (600mg)、ヨウ素 (500mg) を追加した。そのまま一晩撹拌した後、反応液に水を加えた後、チオ硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:1) にて精製した。目的物 (1.55g) を無色油状物として得た。

## 【0202】

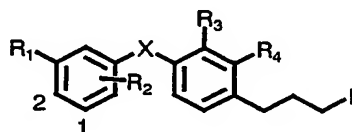
<参考例132~162>

参考例100~130の化合物を用い、上記参考例131と同様な方法によって表5に示す化合物を合成した。

## 【0203】

【表5】

表5



参考例	R1	R2	R3	R4	X	参考例	R1	R2	R3	R4	X
132	Cl	1-Cl	H	Cl	O	148	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O
133	t-Bu	1-H	H	H	O	149	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O
134	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	150	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O
135	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	151	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O
136	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	152	PhO	1-H	H	Cl	O
137	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	153	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O
138	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	154	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O
139	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	155	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O
140	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	156	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O
141	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	157	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O
142	CF <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	158	PhCH <sub>2</sub> O	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O
143	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	159	Cl	1-H	H	H	S
144	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	160	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S
145	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	161	Et	1-H	H	H	O
146	CF <sub>3</sub>	1-H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	162	MeS	1-H	H	H	O
147	CF <sub>3</sub>	1-H	H	Cl	S						

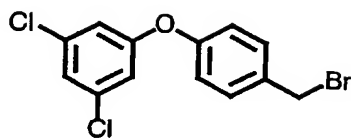
## 【0204】

<参考例163>

4- (3, 5-ジクロロフェノキシ) ベンジルブロミド

## 【0205】

## 【化63】



## 【0206】

3, 5-ジクロロフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドを用い、参考例1と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを得た後、水素化アルミニウムリチウムのかわりに水素化ホウ素ナトリウムを用い、参考例99と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンジルアルコールを得た。得られたアルコール (2.03g)、四臭化炭素 (2.75g) の塩化メチレン (30mL) 溶液を 0℃ にて攪拌下、トリフェニルホスフィン (2.17g) を加えた。0℃ にて1時間、室温にて30分攪拌後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) にて精製した。目的物 (3.12g) を無色油状物として得た。

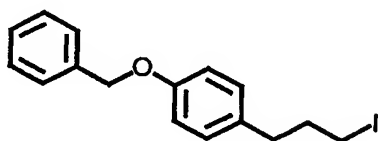
## 【0207】

## &lt;参考例164&gt;

4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルヨージド

## 【0208】

## 【化64】



## 【0209】

4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルアルコールを用い参考例131と同様に反応させ、目的物を黄色粉末として得た。

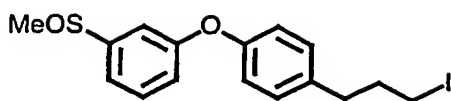
## 【0210】

## &lt;参考例165&gt;

1-ヨードプロピル-4-[(3-メタンスルフィニル)フェノキシ]ベンゼン

## 【0211】

## 【化 6 5】



【0212】

参考例162の化合物 (1.80g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、0℃攪拌下、*m*-クロロ過安息香酸 (770mg) を少量ずつ加えた。同温にて1時間、室温にて24時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝2：1 後 1：2) にて精製した。目的物 (1.29g) を黄色油状物として得た。

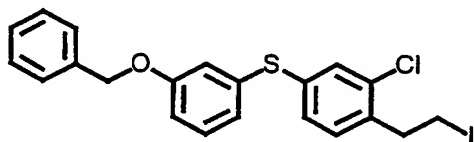
【0213】

&lt;参考例166&gt;

4'- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2'-クロロフェネチルヨージド

【0214】

## 【化 6 6】



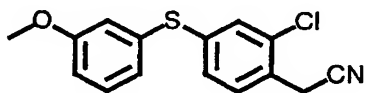
【0215】

&lt;参考例166-1&gt;

2'-クロロ-4'- (3-メトキシフェニルチオ) ベンジルシアニド

【0216】

## 【化 6 7】



【0217】

参考例31の化合物を参考例99と同様に処理しアルコール体を得た後、アルコール (5.64g) を塩化メチレン (100mL) に溶解し三臭化リン (2.25mL) を滴下した。室温にて1時間攪拌後氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順

に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。得られた油状物、シアン化カリウム (1.56g) の DMSO (25mL)、水 (10mL) 溶液を 90℃ にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10: 1) にて精製した。目的とするシアノ体 (3.81g) を淡黄色油状物として得た。

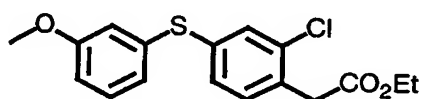
【0218】

&lt;参考例166-2&gt;

2'-クロロ-4'-(3-メトキシフェニルチオ) フェニル酢酸エチル

【0219】

【化68】



【0220】

上記シアノ体 (3.81g)、水酸化カリウム (3.68g) のエタノール (80mL)、水 (10mL) 溶液を 6 時間加熱還流した。冷後不溶物を濾去し、濾液を希塩酸で中和した。酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣にエタノール (50mL)、塩化チオニル (2mL) を加え室温にて 1 時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10: 1) にて精製した。エチルエステル体 (3.89g) を無色油状物として得た。

【0221】

&lt;参考例166-3&gt;

4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルヨード

上記エチルエステルを参考例98と同様に反応させ4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェニル酢酸エチルを得た後、参考例99と同様に還元しアルコール体を得た。ついで、参考例131と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

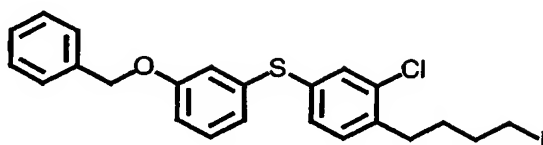
【0222】

## &lt;参考例167&gt;

1-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-クロロ-4-ヨードブチルベンゼン

【0223】

【化69】



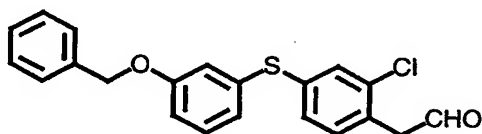
【0224】

## &lt;参考例167-1&gt;

4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェネチルアルデヒド

【0225】

【化70】



【0226】

参考例166-3で得られる4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェニル酢酸エチルをアルカリ加水分解後、N、O-ジメチルヒドロキシアミンと縮合させアミド体を得た後、参考例99と同様に還元し目的とするアルデヒド体を黄色油状物として得た。

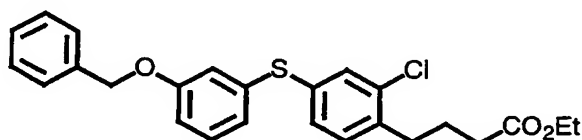
【0227】

## &lt;参考例167-2&gt;

4-[(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]酢酸エチル

【0228】

【化71】



## 【0229】

上記167-1の化合物を参考例32と同様に反応させた後、参考例64と同様に不飽和結合を還元し目的とする酪酸エチル誘導体を得た。

## 【0230】

## &lt;参考例167-3&gt;

1-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-クロロ-4-ヨードブチルベンゼン

上記参考例167-2の化合物を参考例99と同様に反応させアルコール体を得た後、参考例131と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

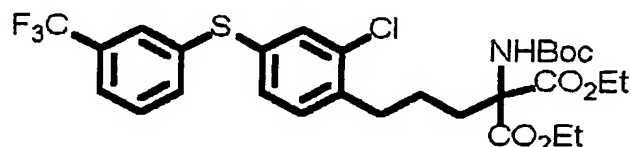
## 【0231】

## &lt;実施例1&gt;

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)]フェニル-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル

## 【0232】

## 【化72】



## 【0233】

アルゴン気流下、2-tert-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル (1.3mL) のTHF (35mL)、DMF (4mL) 溶液に、常温にてナトリウム-tert-ブトキシド (490mg) を加えた。80℃にて20分撹拌した後常温にもどし、参考例147 (1.55g) の化合物のTHF (5mL) 溶液を滴下した。その後、5時間加熱還流し、氷水に反応液をあけ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5:1) にて精製した。目的物 (1.87g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22-1.36 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.45-1.53 (2H, m)



, 2.37(2H, br), 2.74(2H, t, J=7.8Hz), 4.23(4H, m), 5.94(1H, s), 7.16-7.21(2H, m), 7.36-7.56(5H, m)。

【 0 2 3 4 】

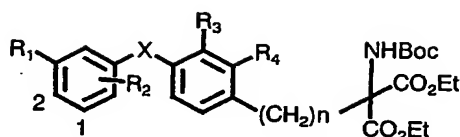
<実施例 2 ～36>

参考例131～146、148～161、163、165、166～167の化合物を用い、上記実施例1と同様な方法によって表6に示す化合物を合成した。

【 0 2 3 5 】

【表 6】

表6



実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)
2	Cl	1-Cl	H	Cl	O	3	無色油状物	74
3	t-Bu	1-H	H	H	O	3	無色油状物	64
4	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	3	無色油状物	100
5	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	3	無色油状物	100
6	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	3	無色油状物	100
7	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色油状物	100
8	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	92
9	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	黄色油状物	47
10	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	89
11	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	3	無色油状物	94
12	CF <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	3	無色油状物	91
13	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	3	無色油状物	83
14	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	90
15	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	97
16	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	3	無色油状物	95
17	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	100
18	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	98
19	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O	3	無色油状物	100
20	PhO	1-H	H	Cl	O	3	無色油状物	92
21	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O	3	無色油状物	95
22	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O	3	無色油状物	100
23	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O	3	無色油状物	-
24	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O	3	無色油状物	100
25	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O	3	無色油状物	72
26	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	2	淡黄色油状物	100
27	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	3	無色油状物	100
28	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	4	無色油状物	100
29	PhCH <sub>2</sub> O	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	99
30	Cl	1-H	H	H	S	3	無色油状物	82
31	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	3	無色油状物	66
32	Et	1-H	H	H	O	3	無色油状物	100
33	SOMe	1-H	H	H	O	3	無色油状物	100
34	Cl	1-Cl	H	H	O	1	無色油状物	56
35	CF <sub>3</sub>	1-H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	3	無色油状物	100
36	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	O	3	無色油状物	100

-は次工程とあわせて表7に示す

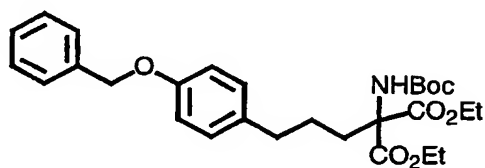
【0236】

&lt;実施例37&gt;

5-[ (4-ベンジルオキシ) フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ  
-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル

【0237】

【化73】



【0238】

参考例164の化合物を用い実施例1と同様に反応させ、目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22(6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.42(9H, s), 1.44-1.47(2H, m), 2.31(2H, br s), 2.57(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.11-4.27(4H, m), 5.03(2H, s), 5.92(1H, br s), 6.88(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.06(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29-7.43(5H, m)。

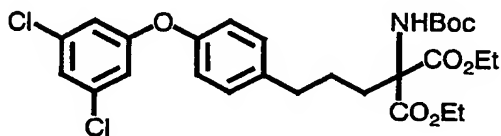
【0239】

&lt;実施例38&gt;

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル

【0240】

【化74】



【0241】

上記実施例37の化合物を参考例65と同様に接触還元し、得られたフェノール体

(1.27g) と 3, 5-ジクロロフェニルホウ酸 (1.18g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し攪拌下、酢酸銅 (676mg)、トリエチルアミン (0.86mL) を加えた。16 時間後、さらに8時間後酢酸銅を同量追加し、40時間攪拌後不溶物を濾去し濾液を水にあけ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20: 1) にて精製し目的物 (333mg) を淡青色油状物として得た。

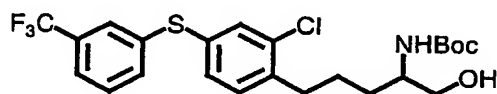
【0242】

&lt;実施例39&gt;

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]ペンタン-1-オール

【0243】

【化75】



【0244】

実施例1の化合物 (1.87g) をTHF (30mL) に溶解し、0℃にて攪拌下水素化ホウ素リチウム (675mg) を加えた。引き続きエタノール (5mL) を加え、常温まで徐々に昇温しながら一晩攪拌した後、反応液に氷水を加え有機溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水溶液を加えpH3とした後、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) にて精製し、目的物 (0.27g) を無色油状物として得た。

FABMS: 490([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(9H, s), 1.63-1.73(4H, m), 2.72-2.78(2H, m), 3.57(1H, br), 3.68-3.70(2H, m), 4.61(1H, br s), 7.20-7.22(2H, m), 7.39-7.55(5H, m)。

【0245】

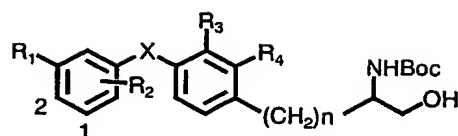
<実施例40～74>

実施例 2 ～36、38の化合物を用い。上記実施例39と同様な方法によって表7に示す化合物を合成した。

【 0 2 4 6 】

【表 7】

表 7



実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)
40	Cl	1-Cl	H	Cl	O	3	無色油状物	12
41	t-Bu	1-H	H	H	O	3	無色油状物	15
42	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	3	無色油状物	17
43	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	3	無色油状物	5
44	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	3	無色油状物	17
45	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色油状物	16
46	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	22
47	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	黄色油状物	14
48	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	19
49	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	3	無色粉末	29
50	CF <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	3	無色油状物	12
51	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	3	無色油状物	15
52	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	18
53	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	16
54	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	3	無色油状物	11
55	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	13
56	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	3	無色油状物	10
57	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O	3	無色油状物	7
58	PhO	1-H	H	Cl	O	3	無色油状物	17
59	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O	3	無色油状物	11
60	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O	3	無色油状物	11
61	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O	3	無色油状物	10
62	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O	3	無色油状物	11
63	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O	3	無色油状物	8
64	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	2	淡黄色油状物	11
65	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	3	無色油状物	26
66	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	4	無色油状物	15
67	PhCH <sub>2</sub> O	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色油状物	10
68	Cl	1-H	H	H	S	3	無色油状物	31
69	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	3	無色油状物	13
70	Et	1-H	H	H	O	3	無色油状物	13
71	SOMe	1-H	H	H	O	3	無色油状物	27
72	Cl	1-Cl	H	H	O	1	無色粉末	24
73	CF <sub>3</sub>	1-H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	3	無色油状物	5
74	Cl	1-Cl	H	H	O	3	無色油状物	13
75	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	O	3	無色油状物	19

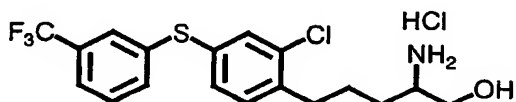
【0247】

&lt;実施例76&gt;

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]ペンタン-1-オール、塩酸塩

【0248】

【化76】



【0249】

実施例39の化合物 (0.27g) のメタノール (5mL) 溶液に、3 mol/L-塩酸含有酢酸エチル (5mL) を加え氷冷下撹拌した。そのまま常温まで昇温させ1晩放置後、溶媒を減圧留去し、目的物 (0.22g) を無色粉末として得た。

FABMS: 390 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52-1.61(4H, br s), 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 3.09(1H, br), 3.38-3.43(1H, m), 3.55-3.58(1H, m), 5.28(1H, t, J=4.9Hz), 7.34(1H, dd, J=7.9Hz, 2.0Hz), 7.41(1H, d, J=7.3Hz), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 7.56-7.63(3H, m), 7.68(1H, d, J=7.3Hz), 7.80(3H, br)。

融点 166-168℃

【0250】

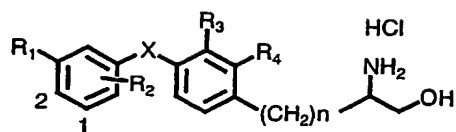
&lt;実施例77~111&gt;

表7の化合物を用い、上記実施例36と同様な方法によって、表8に示す化合物を合成した。

【0251】

【表 8】

表8



実施例	R1	R2	R3	R4	X	n	性状	収率 (%)	FABMS [M+H] <sup>+</sup>	融点 (°C)
77	Cl	1-Cl	H	Cl	O	3	無色粉末	87	374	154-156
78	t-Bu	1-H	H	H	O	3	無色粉末	98	328	133-137
79	CF <sub>3</sub>	1-H	H	H	O	3	無色粉末	100	340	143-145
80	CF <sub>3</sub>	1-H	OMe	H	O	3	無色アモルファス	100	370	
81	CF <sub>3</sub>	1-H	H	OMe	O	3	無色油状物	88	370	
82	CF <sub>3</sub>	1-H	CF <sub>3</sub>	H	O	3	無色粉末	91	408	128-130
83	CF <sub>3</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色アモルファス	95	408	
84	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色粉末	88	408	122-125
85	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	O	3	無色粉末	68	442	126-128
86	CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	O	3	淡黄色アモルファス	87	374	
87	CF <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> O	H	Cl	O	3	無色アモルファス	92	480	
88	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	Cl	O	3	淡黄色アモルファス	87	410	
89	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-H	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色アモルファス	91	444	
90	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色アモルファス	94	444	
91	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	O	3	無色油状物	98	480	
92	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	O	3	無色油状物	100	548	
93	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	O	3	黄色油状物	95	514	
94	i-PrO	1-iPr	H	Cl	O	3	無色アモルファス	82	406	
95	PhO	1-H	H	Cl	O	3	褐色アモルファス	89	398	
96	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	H	O	3	無色アモルファス	100	378	
97	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Br	O	3	無色アモルファス	92	458	
98	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	SMe	O	3	黄色油状物	96	424	
99	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Me	O	3	黄色アモルファス	89	392	
100	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Et	O	3	黄色アモルファス	64	406	
101	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	2	無色アモルファス	93	414	
102	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	3	無色粉末	100	428	145-147
103	PhCH <sub>2</sub> O	1-H	H	Cl	S	4	無色アモルファス	93	442	
104	PhCH <sub>2</sub> O	1-CF <sub>3</sub>	H	H	O	3	無色アモルファス	93	446	
105	Cl	1-H	H	H	S	3	無色粉末	71	322	122-124
106	CF <sub>3</sub>	1-CF <sub>3</sub>	H	Cl	S	3	無色粉末	92	458	134-137
107	Et	1-H	H	H	O	3	無色粉末	91	300	117-118
108	SOMe	1-H	H	H	O	3	無色粉末	100	334	110-112
109	Cl	1-Cl	H	H	O	1	無色粉末	96	312	157-160
110	CF <sub>3</sub>	1-H	H	PhCH <sub>2</sub> O	O	3	無色油状物	100	446	
111	Cl	1-Cl	H	H	O	3	無色粉末	92	340	138-140

【0252】

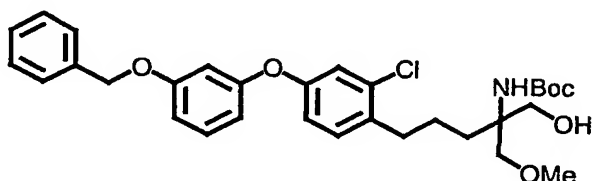


## &lt;実施例112&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルペンタン-1-オール

【0253】

【化77】



【0254】

2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピ  
ル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオール (720mg)  
をアセトニトリル (20mL) に溶解し Ag<sub>2</sub>O (1.85g)、MeI (3mL) を加え常温にて  
7日間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製した。前溶出フラクションよ  
りジメチルエーテル体 (実施例112、360mg) を後溶出フラクションよりモノメチ  
ルエーテル体 (実施例113、310mg) を各々無色油状物として得た。

FABMS: 556 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(9H, s), 1.48-1.81(4H, m), 2.68(2H, t, J=7.  
8Hz), 3.33(1H, d, J=8.8Hz), 3.36(3H, s), 3.57(1H, d, 8.8Hz), 3.65(2H, d,  
J=6.8Hz), 5.03(2H, s), 5.10(1H, br s), 6.59-6.62(2H, m), 6.74(1H, dd, J  
=8.3Hz, 2.4Hz), 6.84(1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 7.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.15  
(1H, d, J=8.3Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 7.33-7.42(5H, m)。

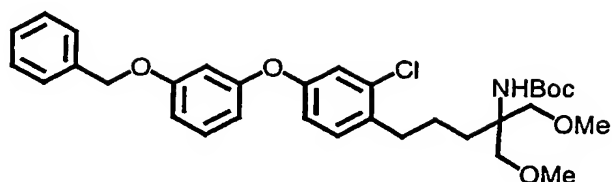
【0255】

## &lt;実施例113&gt;

2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピ  
ル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオールジメチル  
エーテル

【0256】

【化 7 8】



【 0 2 5 7】

実施例112を参照。無色油状物。

FABMS: 570 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42(9H, s), 1.48–1.61(3H, m), 1.84(1H, br), 2.67(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.34(6H, s), 3.46(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.50(2H, d, 8.8Hz), 4.82(1H, br s), 5.03(2H, s), 6.59–6.63(2H, m), 6.73(1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.83(1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.99(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23(1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.32–7.42(5H, m)。

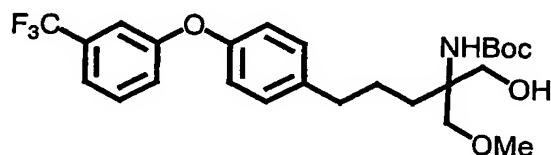
【 0 2 5 8】

<実施例114>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチル-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン-1-オール

【 0 2 5 9】

【化 7 9】



【 0 2 6 0】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオールを用い実施例112と同様に反応させ目的物(実施例114および実施例115)を各々無色油状物として得た。

FABMS: 484 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42(9H, s), 1.48–1.83(4H, m), 2.57–2.65(2H, m)

, 3.33(1H, d, J=8.8Hz), 3.37(3H, s), 3.58(1H, d, 8.8Hz), 3.62(2H, br s), 5.07(1H, br s), 6.94(2H, d, J=6.4Hz), 7.10-7.21(4H, m), 7.30(1H, d, J=7.8Hz), 7.40(1H, t, J=7.8Hz)。

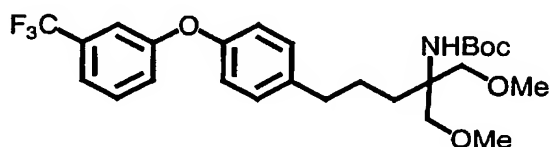
【0261】

<実施例115>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオールジメチルエーテル

【0262】

【化80】



【0263】

実施例114を参照。無色油状物。

FABMS: 498 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42(9H, s), 1.48-1.66(3H, m), 1.81-1.85(1H, m), 2.60(2H, t, J=7.8Hz), 3.34(6H, s), 3.46(2H, d, J=8.8Hz), 3.49(2H, d, 8.8Hz), 4.83(1H, br s), 6.93(2H, dd, J=6.4Hz, 2.0Hz), 7.12-7.22(4H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.41(1H, d, J=7.8Hz)。

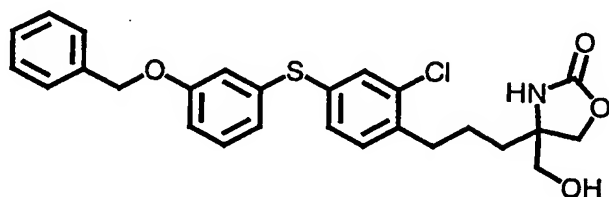
【0264】

<実施例116>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-4-ヒドロキシメチル-2-オキサゾリジノン

【0265】

【化81】



## 【0266】

2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオール (3.30g) を THF (80mL) に溶解し、0℃にて60%水素化ナトリウム (600mg) を加え、その後常温にて24時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1後に酢酸エチルのみ) にて精製し、目的物 (2.37g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63-1.72 (4H, m), 2.74 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.58 (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 5.28 (1H, br s), 6.87-6.90 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.22-7.52 (7H, m)。

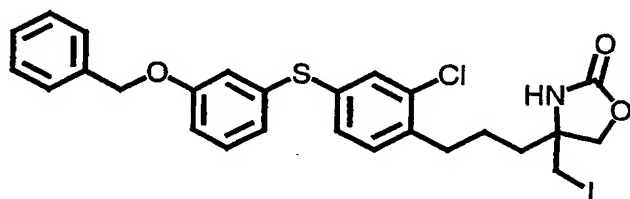
## 【0267】

<実施例117>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-4-ヨウドメチル-2-オキサゾリジノン

## 【0268】

【化82】



## 【0269】

実施例116の化合物 (2.37g) のピリジン (30mL) 溶液に p-トルエンスルホンクロリド (1.33g) を加え常温にて24時間、60℃にてさらに5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、スルホン酸エステル体 (2.14g) を無色油状物として得た。このスルホン酸エステル (2.1

4g) をアセトン (20mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (2.55g) を加え、10時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し目的物 (1.47 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59-1.65 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.75 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.31 (2H, s), 4.19 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 4.21 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 5.13 (1H, br s), 6.88 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2.0Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2.0Hz), 7.22-7.41 (7H, m)。

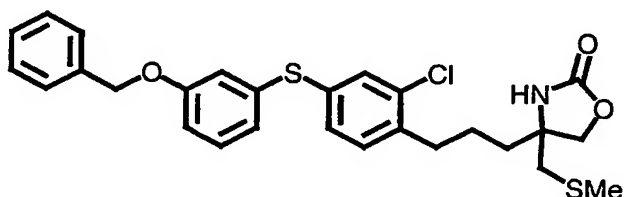
【0270】

<実施例118>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] プロピル-4-メチルチオメチル-2-オキサゾリジノン

【0271】

【化83】



【0272】

実施例117の化合物 (1.47g) を THF (30mL) に溶解し NaSMe (210mg) を加え常温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し目的物 (1.27g) を無色油状物として得た。

FABMS: 514 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62-1.77 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 2.74 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.87-6.90 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22-7.41 (7H, m)。

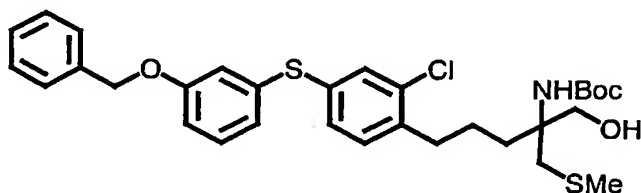
## 【0273】

## &lt;実施例119&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-  
-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルチオメチルペンタン-1-オール

## 【0274】

## 【化84】



## 【0275】

上記実施例118の化合物 (1.27g) をアセトニトリル (20mL) に溶解し、Boc<sub>2</sub>O (1.09g)、ジメチルアミノピリジン (100mg) を加え常温にて30分撹拌した。反応液を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製しN-Boc-オキサゾリジノン体 (1.48g) を無色油状物として得た。このものをメタノール (20mL) に溶解し、炭酸セシウム (410mg) を加え常温にて1晩撹拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し希塩酸、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し目的物 (1.28g) を無色油状物として得た。

FABMS: 588 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.51-1.66 (3H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=7.3Hz), 2.75 (1H, d, J=13.4Hz), 2.90 (1H, d, J=13.4Hz), 3.69-3.70 (2H, m), 4.02 (1H, br), 4.99 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.21-7.41 (7H, m)。

## 【0276】

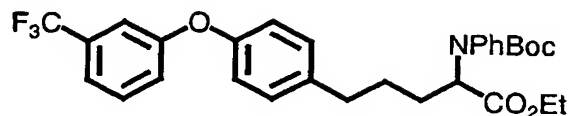
## &lt;実施例120&gt;

N-フェニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(3-トリフ

ルオロメチルフェノキシ) フェニル]ペンタン酸エチル

【0277】

【化85】



【0278】

2-フェニルアミノマロン酸ジエチル (510mg) の THF (10mL) 溶液に Boc<sub>2</sub>O (480mg) を加え、常温にて 1 日 攪拌した。この反応液に NaOtBu (190mg)、参考例 134 の化合物 (810mg) の THF (2 mL) 溶液を加え 8 時間加熱還流した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し目的物 (420mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 558 ([M+H]<sup>+</sup>)

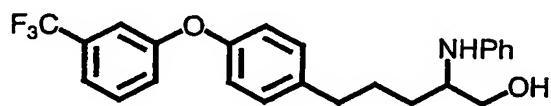
【0279】

<実施例 121>

2-フェニルアミノ-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン-1-オール

【0280】

【化86】



【0281】

上記実施例 120 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI): 415 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.78 (4H, m), 2.62 (2H, t, J=7.8Hz), 3.51-3.56

(2H, m), 3.73-3.77(1H, m), 6.66(2H, d, J=7.8Hz), 6.73(1H, t, J=7.8Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.11-7.21(6H, m), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.41(1H, t, J=7.8Hz)。

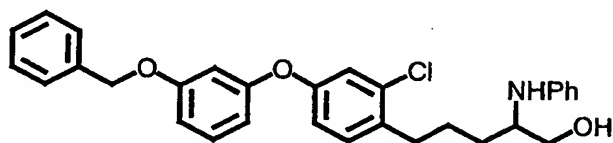
【0282】

<実施例122>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-フェニルアミノペンタン-1-オール

【0283】

【化87】



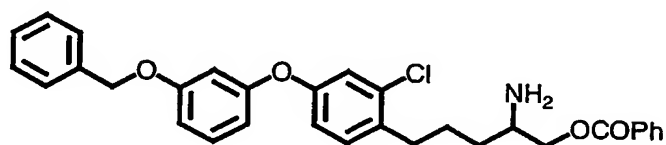
【0284】

<実施例122-1>

2-アミノ-1-ベンゾイルオキシ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ペンタン

【0285】

【化88】



【0286】

実施例75の化合物(500mg)を塩化メチレン(10mL)に溶解しピリジン(0.2mL)、ベンゾイルクロリド(0.12mL)を加え、常温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を減圧濃縮後、残渣をメタノール(20mL)に溶解し、3 mol/L塩酸含有酢酸エチル(10mL)を加え常温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し目的物(670mg)を無色油状物として得た。

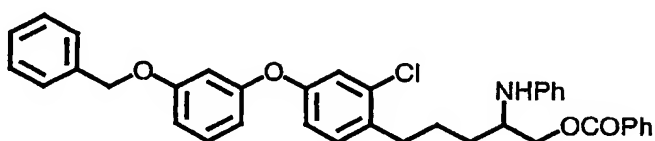


## &lt;実施例122-2&gt;

1-ベンゾイルオキシ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-フェニルアミノペンタン

【0287】

【化89】



【0288】

上記実施例122-1の化合物 (670mg) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、 $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$  (558mg)、酢酸銅 (10mg) を加え常温にて1日攪拌後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的物 (560mg) を無色油状物として得た。FABMS: 592 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

【0289】

## &lt;実施例122-3&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-フェニルアミノペンタン-1-オール

上記実施例122-2の化合物 (560mg) をエタノール (10mL) に溶解し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5mL) を加え常温にて1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し目的物 (290mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 488 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57-1.73 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.53-3.56 (2H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.57-6.75 (6H, m), 6.82 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.99 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 7.3Hz), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.30-7.42 (5H, m)。

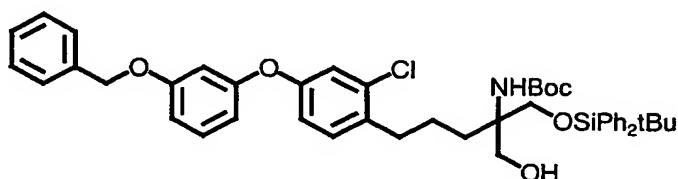
【0290】

## &lt;実施例123&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-t-ブチルジフェニルシロキシメチルペン  
タン-1-オール

【0291】

【化90】



【0292】

2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]プロピ  
ル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオール (3.25g)  
をDMF (18mL) に溶解しジイソプロピルエチルアミン (10.5mL)、t-BuPh<sub>2</sub>SiCl  
1 (1.73g) を加え、常温にて8時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル  
で抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾  
燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン  
: 酢酸エチル = 7 : 1) にて精製し目的物 (1.64g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49-1.82 (4H, m), 2.66  
(2H, t, J=7.8Hz), 3.54 (1H, d, J=10.3Hz), 3.65-3.67 (2H, m), 3.74 (1H, d, J  
=10.3Hz), 5.03 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.59 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.6  
3 (1H, t, J=2.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.3Hz, 2  
.4Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.23 (1H, t, J=8.3Hz),  
7.31-7.45 (11H, m), 7.61-7.64 (4H, m)。

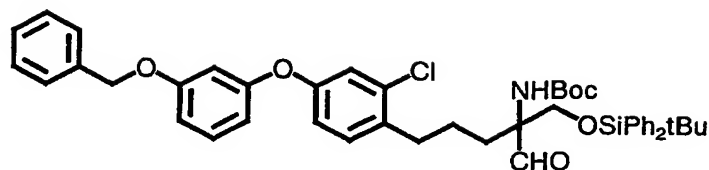
【0293】

<実施例124>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-  
t-ブトキシカルボニルアミノ-2-t-ブチルジフェニルシロキシメチルペン  
タナール

【0294】

【化 9 1】



【0295】

上記実施例123の化合物 (940mg) を DMF (10mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (800mg) を加え常温にて48時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的物 (710mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.49–1.73 (4H, m), 2.64 (2H, br s), 3.84 (1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 4.13 (1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.43 (1H, br s), 6.58 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.62 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.82 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.99 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.30–7.43 (11H, m), 7.56–7.64 (4H, m), 9.36 (1H, s)。

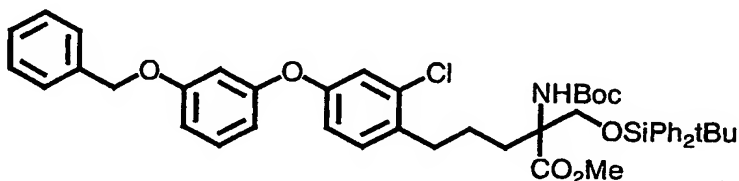
【0296】

&lt;実施例125&gt;

5- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2-クロロフェニル] -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチルジフェニルシロキシメチルペンタン酸メチル

【0297】

【化 9 2】



【0298】

上記実施例124の化合物 (780mg) をアセトン (8 mL) に溶解し、0℃にて攪拌下、ジョーンズ試薬 (1.5mL) をゆっくりと滴下した。5時間後、水を加え酢酸エチルで抽出し水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣をDMF (10mL) に溶解し、炭酸カリウム (500mg)、ヨウ化メチル (0.5mL) を加え1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4: 1) にて精製し目的物 (360mg) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(9H, s), 1.44(9H, s), 1.57-1.66(4H, m), 2.62(2H, br s), 3.73(3H, s), 3.81(1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 4.29(1H, br), 5.03(2H, s), 5.73(1H, br s), 6.58(1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.61(1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.74(1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22(1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.30-7.46(11H, m), 7.58-7.61(4H, m)。

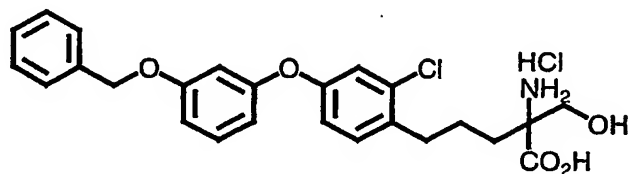
【0299】

<実施例126>

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-ヒドロキシメチルペンタン酸、塩酸塩

【0300】

【化93】



【0301】

上記実施例125の化合物 (360mg) をTHF (5 mL) に溶解し、1 mol/L- $\text{Bu}_4\text{NF}$  (3mL) を加え常温にて24時間攪拌した。反応液を濃縮後、クエン酸にて酸性とし酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製しヒドロキシカルボン酸体 (100mg) を無色アモルファスとして得た。このものをメタノール (5 mL) に溶

解し、3 mol/L塩酸含有酢酸エチル (5 mL) を加え常温にて3時間攪拌後濃縮し目的物 (90.0mg) を無色アモルファスとして得た。

FABMS: 456 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.44-1.76 (4H, m), 2.63 (2H, br), 3.52 (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2.2Hz), 6.66 (1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1.7Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.05 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.27-7.43 (7H, m), 8.14 (3H, br)。

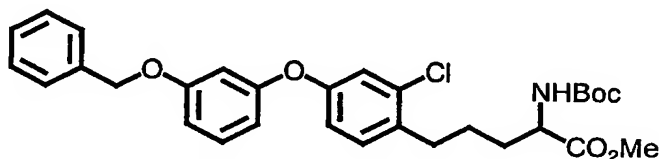
【0302】

<実施例127>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸メチル

【0303】

【化94】



【0304】

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール (実施例75の化合物、4.20g) をDMF (50mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (9.26g) を加え常温にて17時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をDMF (50mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.00g)、ヨウ化メチル (2mL) を加え常温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) にて精製し目的とするメチルエステル体 (2.67g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.65-1.88 (4H, m), 2.69-2.71 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (1H, br), 5.00 (1H, br), 5.03 (2H, s), 6.60 (1H, ddd,  $J=8$

.0Hz, 2.2Hz, 0.7Hz), 6.63(1H, t, J=2.4Hz), 6.75(1H, ddd, J=8.3Hz, 2.4Hz, 0.7Hz), 6.84(1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 7.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.43(5H, m)。

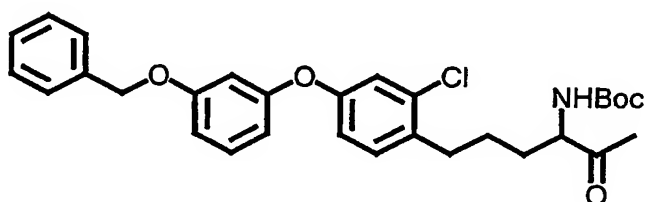
【0305】

<実施例128>

6-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-3-  
t-ブトキシカルボニルアミノヘキサン-2-オン

【0306】

【化95】



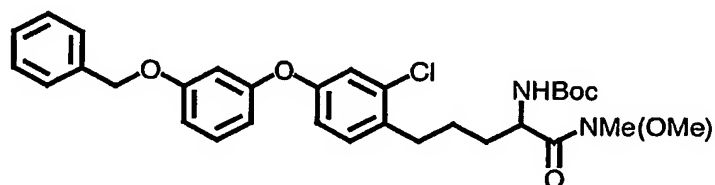
【0307】

<実施例128-1>

N-メトキシ-N-メチル-5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-  
2-クロロフェニル]-2-t-ブトキシカルボニルアミノペンタンアミド

【0308】

【化96】



【0309】

実施例127の化合物 (2.67g) をエタノール (100mL) に溶解し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (20mL) を加え、常温にて1時間攪拌した。塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮しカルボン酸体 (2.60g) を無色油状物として得た。得られたカルボン酸 (2.40g) を塩化メチレン (50mL) に溶解し、MeONHMe.H

Cl (780mg)、トリエチルアミン (1.1mL)、WSC (1.53g) を加え常温にて8時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し目的とするアミド (1.12g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.52-1.78 (4H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.73 (1H, br), 5.03 (2H, s), 5.17 (1H, br), 6.59 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.28-7.52 (5H, m)。

【0310】

<実施例128-2>

6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノヘキサン - 2 - オン

上記実施例128-1の化合物 (570mg) をTHF (15mL) に溶解し、3 mol/L-MeMgBrのTHF溶液 (2mL) を0℃にて加え、3時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し目的物 (200mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.53-1.70 (3H, m), 1.93 (1H, br), 2.19 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 4.35 (1H, br), 5.03 (2H, s), 5.19 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, ddd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, ddd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.43 (5H, m)。

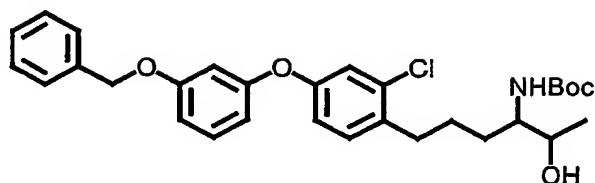
【0311】

<実施例129>

6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノヘキサン - 2 - オール

【0312】

【化97】



【0313】

実施例128の化合物 (390mg) の THF (15mL)、エタノール (3mL) 溶液に LiBH<sub>4</sub> (50mg) を加え常温にて1時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し目的物 (320mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 526 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (3H, d, J=6.3Hz), 1.44 (9H, s), 1.64-1.72 (4H, m), 2.64-2.76 (2H, m), 3.67 (1H, br), 3.86 (1H, br), 4.55 (1H, d, J=8.3Hz), 5.03 (2H, s), 5.19 (1H, d, J=7.0Hz), 6.60 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.62 (1H, t, J=2.2Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J=2.4Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24 (1H, t, J=8.0Hz), 7.29-7.42 (5H, m)。

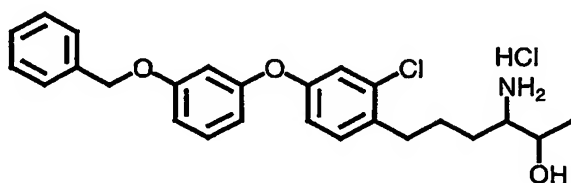
【0314】

&lt;実施例130&gt;

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ヘキサン-2-オール、塩酸塩

【0315】

【化98】





## 【0316】

実施例129の化合物を実施例76と同様に反応させ、目的物を褐色アモルファスとして得た。

FABMS: 426 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.03-1.06 (3H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.67 (2H, br), 3.03 (1H, br), 3.84-3.87 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.66 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 6.94 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.06 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.14-7.43 (7H, m), 7.82 (3H, br)。

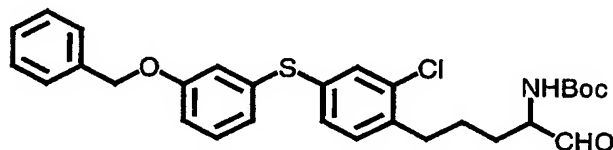
## 【0317】

<実施例131>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノペンタナール

## 【0318】

【化99】



## 【0319】

-78℃にて塩化メチレン (20mL) のオキザリルクロリド (1.0mL) 溶液にDMSO (1.7mL) の塩化メチレン (10mL) 混液を加えた後、実施例65の化合物 (5.59g) の塩化メチレン (20mL) 溶液を滴下した。15分後トリエチルアミン (7.2mL) を加えた。常温まで2時間攪拌し、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し目的物 (4.75g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.60-1.74 (3H, m), 1.96 (1H, br), 2.7 2-2.77 (2H, m), 4.28 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.28-7.52 (6H, m), 9.58 (1H, s)。

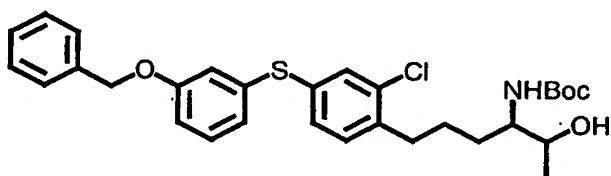
## 【0320】

## &lt;実施例132&gt;

6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-  
-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン-2-オール

【0321】

【化100】



【0322】

上記実施例131の化合物を用い実施例129と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS: 542 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12(1H, d, J=6.1Hz), 1.19(2H, d, J=6.1Hz), 1.44(9H, s), 1.64-1.70(4H, m), 2.68-2.75(2H, m), 3.49-3.85(2H, m), 4.54-4.62(1H, br), 5.02(2H, s), 6.86-6.88(1H, m), 6.91-6.94(2H, m), 7.14-7.16(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.26-7.40(6H, m)。

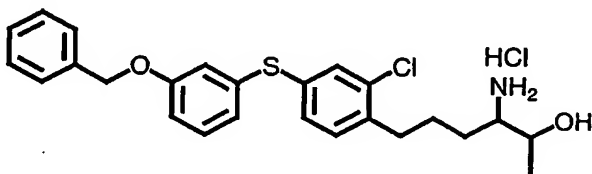
【0323】

## &lt;実施例133&gt;

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ヘキサン-2-オール、塩酸塩

【0324】

【化101】



【0325】

上記実施例132の化合物を用い実施例76と同様に反応させ、目的物を淡褐色油

状物として得た。

FABMS: 442 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.03(1H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.10(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.52-1.65(4H, m), 2.68(2H, br s), 2.86-3.02(1H, m), 3.65-3.84(1H, m), 5.08(2H, s), 5.26-5.36(1H, m), 6.89(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.94-7.00(2H, m), 7.23(1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 7.29-7.41(8H, m), 7.78-7.82(3H, br)。

【0326】

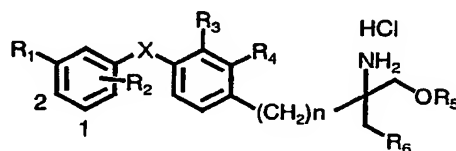
<実施例134-138>

実施例112-115、119の化合物を用い実施例76と同様に反応させ表9に示す化合物を合成した。

【0327】

【表9】

表9



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	X	n	性状	収率 (%)	FABMS $[M+H]^+$
134	$\text{PhCH}_2\text{O}$	1-H	H	Cl	H	OMe	O	3	無色油状物	100	456
135	$\text{PhCH}_2\text{O}$	1-H	H	Cl	Me	OMe	O	3	無色油状物	100	470
136	$\text{CF}_3$	1-H	H	H	H	OMe	O	3	無色油状物	92	384
137	$\text{CF}_3$	1-H	H	H	Me	OMe	O	3	無色油状物	98	398
138	$\text{PhCH}_2\text{O}$	1-H	H	Cl	H	SMe	S	3	無色アモルファス	100	488

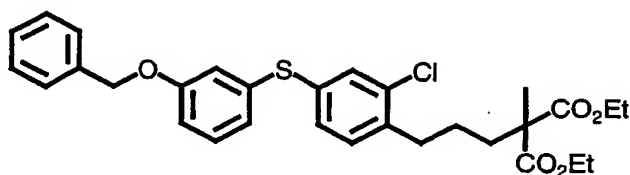
【0328】

<実施例139>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-メチルペンタン酸エチル

【0329】

## 【化102】



## 【0330】

水素化ナトリウム (242mg) を DMF (5mL) に溶解し、ジエチルメチルマロン酸エステル (0.956mL) を加え30分間攪拌した。これに参考例131の化合物 (2.50g) の DMF (5mL) 溶液を加え1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、目的物 (2.74g) を黄色油状物として得た。MS(EI) : 540 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(6H, t, J=7.3Hz), 1.40(3H, s), 1.52-1.60(2H, m), 1.91-1.95(2H, m), 2.70(2H, t, J=7.9Hz), 4.16(4H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.11-7.14(2H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.31-7.40(6H, m)。

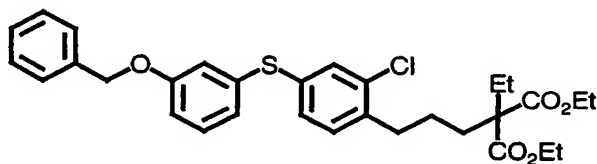
## 【0331】

## &lt;実施例140&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチルペンタン酸エチル

## 【0332】

## 【化103】



## 【0333】

エチルマロン酸ジエチルを用い実施例139と同様に反応させ目的物を黄色油状

物として得た。

MS(EI): 554 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(6H, t, J=7.3Hz), 1.45-1.53(2H, m), 1.89-1.97(4H, m), 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 4.16(4H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.31-7.40(6H, m)。

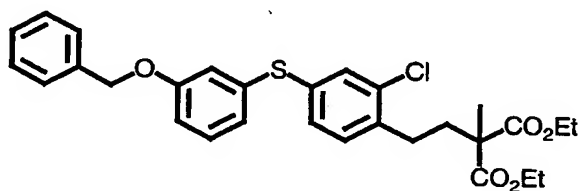
【0334】

<実施例141>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-メチル酪酸エチル

【0335】

【化104】



【0336】

参考例166の化合物を用い、実施例139と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI): 526 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27(6H, t, J=7.3Hz), 1.52(3H, s), 2.10-2.14(2H, m), 2.65-2.69(2H, m), 4.20(4H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.86-6.96(3H, m), 7.15(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.0), 7.31-7.41(6H, m)。

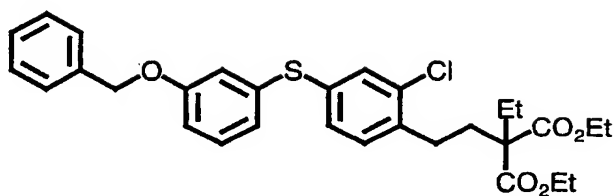
【0337】

<実施例142>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチル酪酸エチル

【0338】

【化105】



【0339】

参考例166の化合物を用い、実施例140と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI): 540 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(6H, t, J=7.3Hz), 1.93(2H, q, J=7.3Hz), 1.98-2.02(2H, m), 2.45-2.51(2H, m), 4.13(4H, q, J=7.3Hz), 5.10(2H, s), 6.92-7.01(3H, m), 7.21(1H, dd, J=8.0Hz, 1.9Hz), 7.30-7.41(8H, m)。

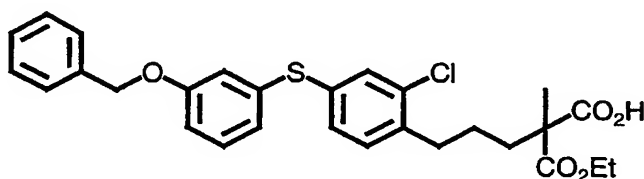
【0340】

<実施例143>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-メチルペンタン酸

【0341】

【化106】



【0342】

実施例139の化合物 (2.74g) をエタノール (10mL) に溶解し、水酸化カリウム (330mg) を加え50℃で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、2mol/L塩酸を加えたのち酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 2 : 1) で精製し、目的物 (2.38g) を黄色油

状物として得た。

MS(EI): 512 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.47(3H, s), 1.53-1.62(2H, m), 1.92-2.03(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.9Hz), 4.22(2H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.87-6.94(3H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.31-7.40(6H, m)。

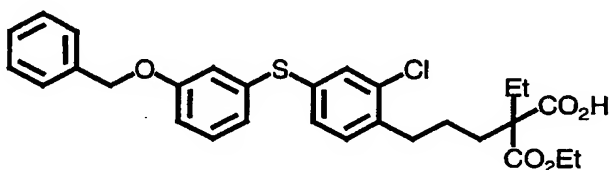
【0343】

<実施例144>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチルペンタン酸

【0344】

【化107】



【0345】

実施例140の化合物を用い上記実施例143と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

MS(EI): 526 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.3Hz), 1.42-1.59(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.66-2.70(2H, m), 4.23-4.31(2H, m), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.30-7.40(6H, m)。

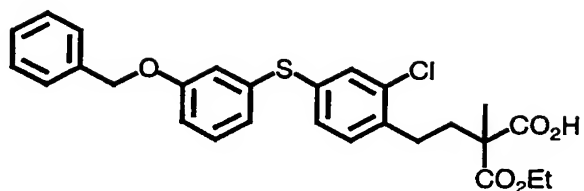
【0346】

<実施例145>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチル酪酸

【0347】

【化108】



【0348】

実施例141の化合物を用い、実施例143と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI): 499 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 1.57(3H, s), 2.11-2.19(2H, m), 2.69(2H, t, J=8.5Hz), 4.24(2H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.87-6.96(3H, m), 7.14(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.40(6H, m)。

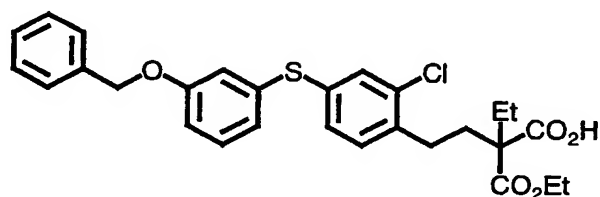
【0349】

<実施例146>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エトキシカルボニル-2-エチル酪酸

【0350】

【化109】



【0351】

実施例142の化合物を用い、実施例143と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(3H, t, J=7.3Hz), 1.94-1.99(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.19-2.24(2H, m), 2.59-2.64(2H, m), 4.20-4.31(2H, m), 5.02(2H, s), 6.87-6.94(3H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.29-7.40(6H, m)。



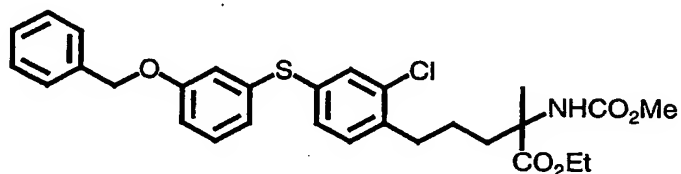
【0352】

&lt;実施例147&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン酸エチル

【0353】

【化110】



【0354】

実施例143の化合物 (2.38g) をベンゼン (20mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.711mL) とDPPA (1.10mL) を加え、室温で10分間攪拌後還流させ1時間30分間攪拌した。これにメタノール (3.76mL) を30分間かけて加え、一晚攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 5 : 1) で精製し、目的物 (2.04g) を黄色油状物として得た。

MS(EI): 541 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.40(1H, m), 1.54(3H, s), 1.56-1.65(1H, m), 1.80-1.87(1H, m), 2.28(1H, m), 2.65-2.69(2H, m), 3.63(3H, s), 4.15-4.22(2H, m), 5.02(2H, s), 5.61(1H, br s), 6.86-6.94(3H, m), 7.09-7.15(2H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.31-7.40(6H, m)。

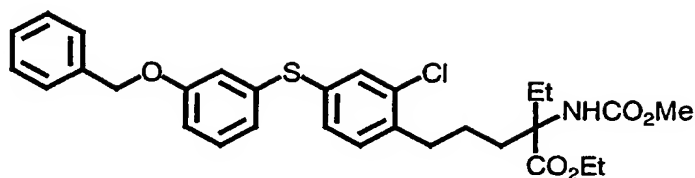
【0355】

&lt;実施例148&gt;

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノペンタン酸エチル

【0356】

【化111】



【0357】

実施例144の化合物を用い実施例147と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

MS(EI): 555 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.74(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.32(1H, m), 1.57-1.58(1H, m), 1.70-1.84(2H, m), 2.34-2.44(2H, m), 2.62-2.72(2H, m), 3.63(3H, s), 4.16-4.22(2H, m), 5.02(2H, s), 5.78(1H, br s), 6.86-6.94(3H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.31-7.40(6H, m)。

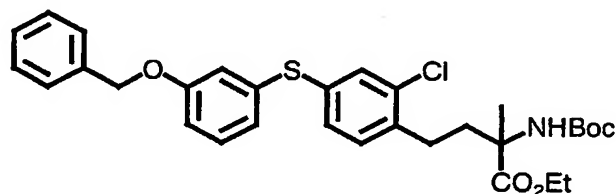
【0358】

<実施例149>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル酪酸エチル

【0359】

【化112】



【0360】

実施例145の化合物を用いtert-ブタノールをメタノールのかわりに使用し、実施例147と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 569 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 1.46(9H, s), 1.58(3H, s), 2.10(1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.41(1H, br), 2.53(1H, td, J=13.0Hz, 4.9

Hz), 2.67(1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 4.19(2H, q, J=7.3), 5.02(2H, s), 5.46(1H, br s), 6.86-6.94(3H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.40(6H, m)。

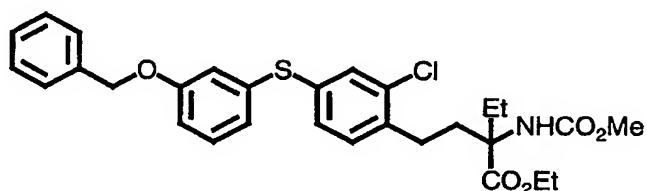
【0361】

<実施例150>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノ酪酸エチル

【0362】

【化113】



【0363】

実施例146の化合物を用い実施例147と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI): 541 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.77(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 1.75-1.80(1H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.36-2.49(2H, m), 2.59-2.68(2H, m), 3.66(3H, s), 4.11-4.27(2H, m), 5.02(2H, s), 5.87(1H, br), 6.86-6.93(3H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.22(1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.40(6H, m).

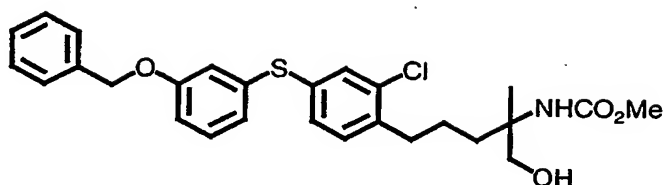
【0364】

<実施例151>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン-1-オール

【0365】

【化 1 1 4】



【0 3 6 6】

実施例147の化合物を用い実施例39と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI): 499 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18(3H, s), 1.57-1.84(4H, m), 2.71(2H, t, J=7.3Hz), 3.59-3.69(3H, m), 3.63(3H, s), 4.71(1H, br s), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.13-7.17(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.30-7.41(6H, m)。

【0 3 6 7】

<実施例152および153>

(+) - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン - 1 - オールおよび  
(-) - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

上記実施例151の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルセルOD, ヘキサン : イソプロパノール = 70 : 30、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min) で光学分割した。

【0 3 6 8】

前溶出部分から  $[\alpha]_{24.0}^{20} +15^{\circ}$  (C = 1.0, クロロホルム) の化合物を

後溶出部分から  $[\alpha]_{24.7}^{20} -12^{\circ}$  (C = 1.0, クロロホルム) の化合物を得た。

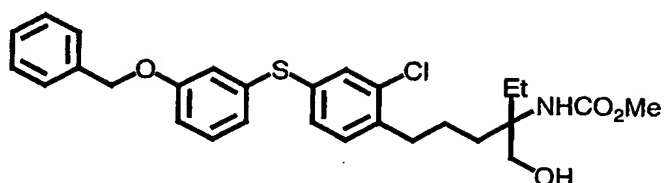
【0 3 6 9】

<実施例154>

5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール

【0370】

【化115】



【0371】

実施例148の化合物を用い実施例39と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI): 513 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.51-1.73(6H, m), 2.70 (2H, t, J=7.3Hz), 3.63(3H, s), 3.65-3.70(3H, m), 4.63(1H, br s), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.30-7.40(6H, m)。

【0372】

<実施例155および156>

(+) - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オールおよび  
(-) - 5 - [ 4 - ( 3 - ベンジルオキシフェニルチオ ) - 2 - クロロフェニル ] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール

実施例154の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルセルOD, ヘキサン : イソプロパノール = 60 : 40、測定波長: UV 254nm、流速: 3mL/min) で光学分割した。

【0373】

前溶出部分から  $[\alpha]^{25.6}_D +14^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を  
後溶出部分から  $[\alpha]^{25.7}_D -15^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を  
得た。

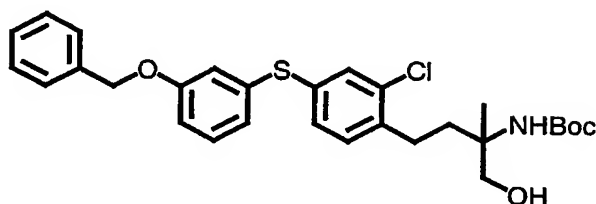
【0374】

<実施例157>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-  
-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルブタン-1-オール

【0375】

【化116】



【0376】

実施例149の化合物を用い実施例39と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI): 527 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H, s), 1.44(9H, s), 1.82(1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.06(1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.65-2.80(2H, m), 3.66-3.74(2H, m), 4.68(1H, br s), 6.86-6.94(3H, m), 7.15(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.32-7.40(6H, m)。

【0377】

<実施例158および159>

(+) - 4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルブタン-1-オールおよび  
(-) - 4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルブタン-1-オール

実施例157の化合物を高速液体クロマトグラフィー (キラルパックAD, ヘキサン: エタノール = 85:15、測定波長: UV 254nm、流速: 3mL/min) で光学分割した。

【0378】

前溶出部分から  $[\alpha]_{25.3}^{D} +4.6^{\circ}$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を

後溶出部分から  $[\alpha]_{25.6}^{D} -2.2^{\circ}$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を

を得た。

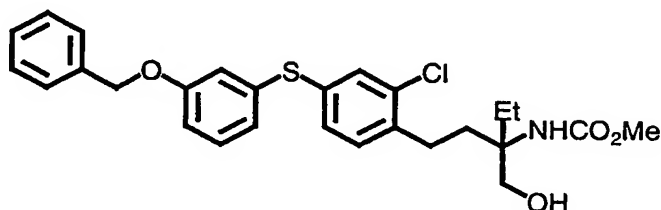
【0379】

<実施例160>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノ-ブタン-1-オール

【0380】

【化117】



【0381】

実施例150の化合物を用い実施例39と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI): 499 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.69(2H, q, J=7.3Hz), 1.80-1.94(2H, m), 2.62-2.75(2H, m), 3.65(3H, s), 3.77(3H, m), 4.77(1H, br), 5.02(2H, s), 6.86-6.95(3H, m), 7.16(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.32-7.41(6H, m)。

【0382】

<実施例161および162>

(+)-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノ-ブタン-1-オールおよび

(-)-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノ-ブタン-1-オール

実施例160の化合物を実施例155および156と類似の分取条件にて光学分割した。

【0383】

前溶出部分から  $[\alpha]_{D}^{25} +11.1^{\circ}$  (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物

を

後溶出部分から  $[\alpha]_{26.1}^{20} -9.67^\circ$  ( $C = 1.0$ , クロロホルム) の無色油状物を得た。

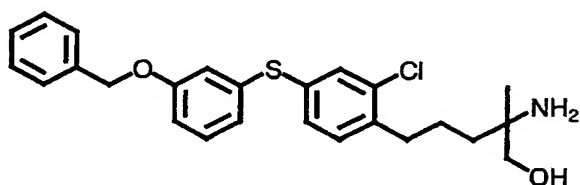
【0384】

<実施例163>

(±) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール

【0385】

【化118】



【0386】

実施例151の化合物 (527mg) を5mol/L水酸化カリウム水溶液 (2mL)、テトラヒドロフラン (2mL) およびメタノール (3mL) の混合溶媒に溶解し、還流させ4日間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ化シリカゲル, 酢酸エチル : エタノール = 20 : 1) で精製し、目的物 (311mg) を薄黄色油状物として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 442([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.04(3H, s), 1.37-1.67(4H, m), 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 3.29(2H, q, J=9.2Hz), 5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.31-7.41(6H, m).

【0387】

<実施例164>

(+) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール

実施例152の化合物を用い上記実施例163と同様に反応させ目的物を淡黄色油状



物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{25}H_{28}ClNO_2S \cdot 1/3H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.00	6.45	3.13
実測値	67.03	6.51	3.20

$[\alpha]^{25.2}_D +2.0^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム)

【0388】

<実施例165>

(一) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール

実施例153の化合物を用い実施例163と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{25}H_{28}ClNO_2S \cdot 1/4H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.23	6.44	3.14
実測値	67.19	6.44	3.15

$[\alpha]^{25.5}_D -2.6^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム)

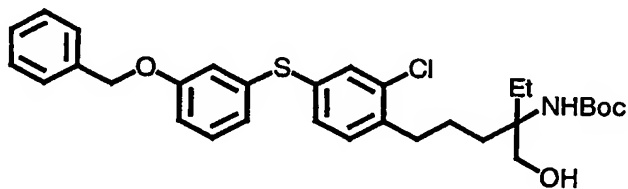
【0389】

<実施例166>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチルペンタン-1-オール

【0390】

【化119】



【0391】

実施例144の化合物を用い t-ブタノールをメタノールのかわりに使用し、実

実施例147と同様に反応させた後、実施例39と同様に還元し目的物を無色油状物として得た。

MS(EI): 555 ([M]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.55-1.72(6H, m), 2.70(2H, t, J=6.7Hz), 3.64-3.66(2H, m), 4.49(1H, br s), 5.02(2H, s), 6.82-6.95(3H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.30-7.41(6H, m)。

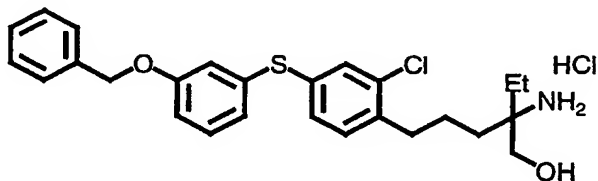
### 【0392】

<実施例167>

(±)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルペンタン-1-オール、塩酸塩

### 【0393】

【化120】



### 【0394】

実施例166の化合物を用い実施例76と同様に反応させ目的物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS(HR-FAB<sup>+</sup>): 456.1789

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.65-1.75(6H, m), 2.69(2H, m), 3.66(2H, m), 4.21(1H, br s), 5.00(2H, s), 6.84-6.94(3H, m), 7.12-7.23(3H, m), 7.29-7.39(6H, m)。

### 【0395】

<実施例168>

(+)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルペンタン-1-オール

実施例155の化合物を用い実施例163と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物と

して得た。

MS(HR-FAB+): 456.1753

元素分析値(%):  $C_{26}H_{30}ClNO_2S \cdot 2/5H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.39	6.71	3.03
実測値	67.35	6.74	2.89

$[\alpha]^{25.2}_D +1.4^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム)

【0396】

<実施例169>

(一) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルペンタン-1-オール

実施例156の化合物を用い実施例163と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(HR-FAB+): 456.1773

元素分析値(%):  $C_{26}H_{30}ClNO_2S \cdot 2/5H_2O$ として

	C	H	N
計算値	67.39	6.71	3.03
実測値	67.25	6.62	2.94

$[\alpha]^{25.5}_D -2.0^\circ$  (C = 1.0, クロロホルム)

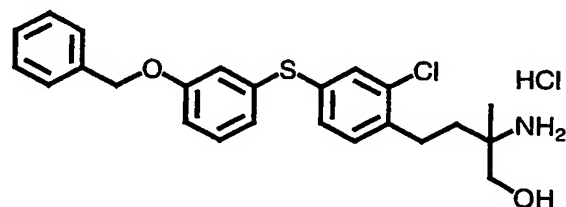
【0397】

<実施例170>

(±) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール、塩酸塩

【0398】

【化121】



## 【0399】

実施例157の化合物を用い実施例76と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 428([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22(3H, s), 1.72-1.76(2H, m), 2.70(2H, t, J=8.5Hz), 3.39-3.43(1H, m), 3.47-3.50(1H, m), 5.10(2H, s), 5.54(1H, m), 6.90-7.02(3H, m), 7.24-7.42(9H, m), 7.77(3H, br)。

融点 150-153°C (iPr<sub>2</sub>O)

## 【0400】

## &lt;実施例171&gt;

(+) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール、塩酸塩

実施例158の化合物を用い実施例76と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 428([M+H]<sup>+</sup>)

[α]<sub>D</sub><sup>24.9</sup> +3.8° (C = 1.0, メタノール)

融点 157-159°C (iPr<sub>2</sub>O)

## 【0401】

## &lt;実施例172&gt;

(-) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルブタン-1-オール、塩酸塩

実施例159の化合物を用い実施例76と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 428([M+H]<sup>+</sup>)

[α]<sub>D</sub><sup>24.5</sup> -4.3° (C = 1.0, メタノール)

融点 155-158°C (iPr<sub>2</sub>O)

## 【0402】

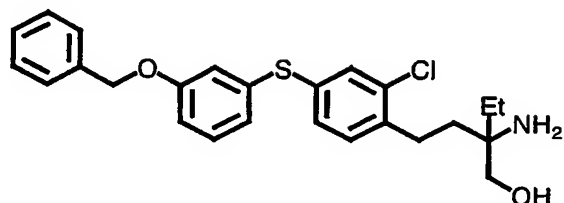
## &lt;実施例173&gt;

(±) -2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-

クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール

【0403】

【化122】



【0404】

実施例160の化合物を用い実施例163と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 442([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.71(7H, m), 2.64-2.71(2H, m), 3.40(2H, s), 5.02(2H, s), 6.86-6.93(3H, m), 7.15(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.40(6H, m)。

【0405】

<実施例174>

(+)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール

実施例162の化合物を用い実施例163と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 442([M+H]<sup>+</sup>)

[α]<sub>D</sub><sup>28.5</sup> +2.7° (C = 1.0, クロロホルム)

【0406】

<実施例175>

(-)-2-アミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルブタン-1-オール

実施例161の化合物を用い実施例163と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(FAB<sup>+</sup>): 442([M+H]<sup>+</sup>)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28.5} -3.3^{\circ}$  (C = 1.0, クロロホルム)

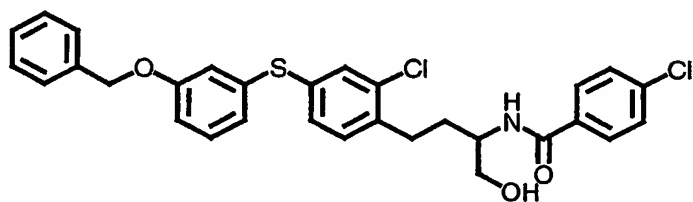
【0407】

<実施例176>

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-(4-クロロベンゾイル)アミノブタノール

【0408】

【化123】



【0409】

実施例101の化合物 (900mg)、p-クロロ安息香酸 (470mg)、WSC (575mg)、トリエチルアミン (0.84mL) の塩化メチレン (30mL) 溶液を常温にて8時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、希塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、目的物 (800mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 552([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.88-2.00(2H, m), 2.37(1H, br), 2.76-2.88(2H, m), 3.73-3.84(2H, m), 4.20-4.24(1H, m), 5.02(2H, s), 6.33(1H, d, J=8.0Hz), 6.88(1H, dd, J=7.3Hz, 1.8Hz), 6.90-6.94(2H, m), 7.13(1H, dd, J=8.0Hz, 1.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.39(6H, m), 7.41(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz)。

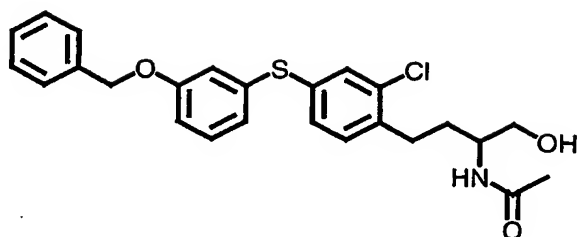
【0410】

<実施例177>

2-アセチルアミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ブタン-1-オール

【0411】

【化124】



【0412】

実施例101の化合物 (5.55g) の塩化メチレン (80mL) 溶液に、トリエチルアミン (6.86ml) および塩化アセチル (3.50ml) を氷冷下にて加え4時間撹拌した。反応液に水を加えたのち溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、N, O-ジアセチル体 (4.21g) を無色粉末として得た。この化合物 (620mg) のエタノール (2.00mL) 溶液に、5N水酸化カリウム水溶液 (0.25ml) を加え常温にて1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、目的物 (552mg) を無色粉末として得た。

FABMS: 456([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72-1.89(2H, m), 2.02(3H, s), 2.69-2.83(2H, m), 3.63(1H, dd, J=11.0Hz, 5.0Hz), 3.71(1H, dd, J=11.0Hz, 3.0Hz), 3.98-4.01(1H, m), 4.20-4.29(1H, m), 5.02(2H, s), 5.70(1H, d, J=7.9), 6.87-6.95(3H, m), 7.15(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.4Hz), 7.31-7.41(6H, m)。

融点 78-81°C(EtOH)。

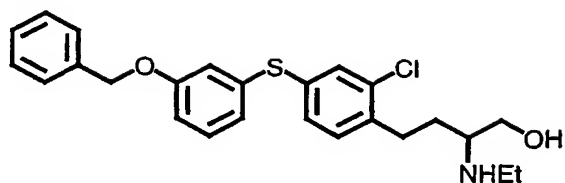
【0413】

&lt;実施例178&gt;

4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-エチルアミノブタン-1-オール

【0414】

## 【化125】



## 【0415】

上記実施例177で得られたN, O-ジアセチル体 (1.00g) のテトロヒドロフラン (10mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (191mg) を氷冷下にて加え2時間攪拌した。反応液に1mol/L水酸化カリウム水溶液を滴下して加え、さらに水を加え希釈しセライトろ過し、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ化シリカゲル, 酢酸エチル) で精製し、目的物 (210mg) を無色油状物として得た。

FABMS: 442([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10(3H, t, J=7.3), 1.63-1.80(2H, m), 1.82(1H, br), 2.58-2.75(5H, m), 3.36(1H, dd, J=10.5Hz, 6.4Hz), 3.67(1H, dd, J=10.5Hz, 4.0Hz), 5.01(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.14(2H, s), 7.23(1H, t, J=7.3Hz), 7.31-7.40(6H, m)。

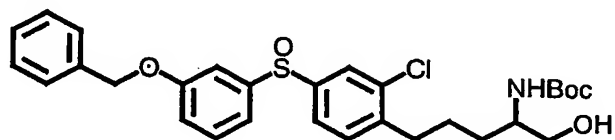
## 【0416】

<実施例179>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルフィニル)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール

## 【0417】

## 【化126】



## 【0418】

実施例102の化合物 (1.20g) の塩化メチレン (20mL) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (588mg) を氷冷下にて加え30分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えたの



ち溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 2：1）で精製したところ、実施例179を無色アモルファス（1.04 g）および実施例180を無色アモルファス（180mg）として得た。

FABMS: 544 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.54-1.69 (5H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.67 (2H, d, J=8.5Hz), 4.63 (1H, br), 5.10 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.31-7.42 (7H, m), 7.60 (1H, d, J=1.2Hz)。

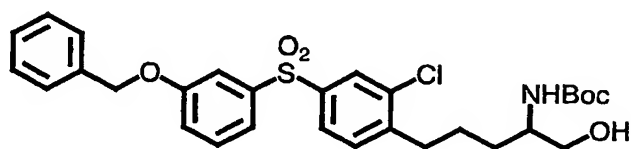
【0419】

<実施例180>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルホニル)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール

【0420】

【化127】



【0421】

実施例179参照。無色アモルファス。

FABMS: 560 ([M+H]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.54-1.70 (5H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 3.67 (2H, d, J=8.5Hz), 4.62 (1H, br), 5.10 (1H, s), 7.15-7.18 (1H, m), 7.32-7.44 (7H, m), 7.52 (2H, m, J=6.6Hz, 1.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.87 (1H, d, J=1.9Hz)。

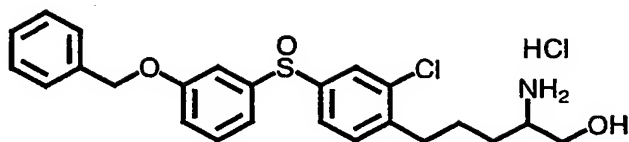
【0422】

<実施例181>

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルフィニル)-2-クロロフェニル]ペンタン-1-オール、塩酸塩

【0423】

【化128】



【0424】

実施例179の化合物を用い、実施例76と同様に反応させ目的物を黄色粉末として得た。

FABMS: 454 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.51-1.58(4H, m), 2.69(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.06(1H, br), 3.38-3.44(1H, m), 3.53-3.58(1H, m), 5.15(2H, s), 5.26(1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.51(9H, m), 7.62(1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.84(3H, br)。

融点 114-116°C( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -iPr $_2\text{O}$ )

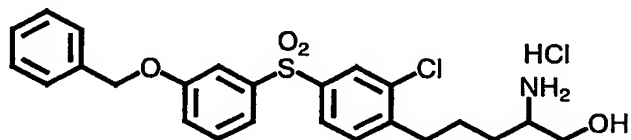
【0425】

&lt;実施例182&gt;

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルホニル)-2-クロロフェニル]ペンタン-1-オール、塩酸塩

【0426】

【化129】



【0427】

実施例180の化合物を用い、実施例76と同様に反応させ目的物を淡黄色粉末として得た。

FABMS: 460 ( $[M+H]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.51-1.63(4H, m), 2.76(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.08(1H, br), 3.40-3.43(1H, m), 3.56-3.58(1H, m), 5.21(2H, s), 5.27(1H, t,  $J=$

4.9Hz), 7.34-7.41(4H, m), 7.46(2H, d, J=6.7Hz), 7.55-7.61(4H, m), 7.80(3H, br), 7.88(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 8.00(1H, d, J=1.8Hz)。

融点 154-156°C(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-iPr<sub>2</sub>O)。

#### 【0428】

<実験例> マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用

トランスプランテーション (Transplantation)、第55巻、第3号、第578-591頁、1993年、に記載の方法を参考にして行った。BALB/c系雄性マウス7~12週齢(日本クレア、日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシー)から脾臓を採取した。脾臓は、RPMI-1640培地(シグマ、ギブコまたは岩城硝子)中に取り出し、スライドグラス2枚ですり潰しセルストレーナー(70ミクロン、ファルコン)を通過させることにより脾細胞浮遊液にした。この脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、塩化アンモニウム-トリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。RPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に浮遊した。これに最終濃度が25 µg/mLとなるようにマイトマイシンC(協和醗酵)を加え、37°C、5%CO<sub>2</sub>下で30分間培養した。RPMI-1640培地で3回遠心洗浄した後、RPMI-1640培地に2.5×10<sup>8</sup>個/mLとなるように浮遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液20 µL(5×10<sup>6</sup>個/匹)を、27G針およびマイクロシリンジ(ハミルトン)を用いてC3H/HeN系雄性マウス6~12週齢(日本クレア、日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシー)の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、RPMI-1640培地のみを注射した。4日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラーAT201型電子天秤(メトラー・トレド)を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から3日後まで、1日1回、計4回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いたものと同じ組成の溶媒を投与した。結果を表に示す。

#### 【0429】

【表 10】

表 10

実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	実施例番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
84	10	79	137	10	55
96	10	73	138	3	60
101	0.3	44	163	0.1	45
102	1	46	164	0.1	88
121	10	57	167	0.1	78
129	0.3	57	168	0.03	71
133	1	69	170	0.1	41
134	3	74	171	0.1	86
135	3	70	173	0.1	70
136	10	66	175	0.03	63

## 【0430】

以上のように、一般式(1)で表される本発明化合物は動物実験モデルにおいてその有効性が確認された。

## 【0431】

## 【発明の効果】

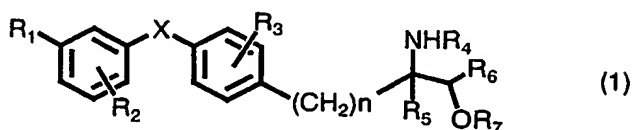
上述のように、本発明は、新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノアルコール誘導体、特に一方のアリール基のパラ位にアミノアルコール基を含む炭素鎖を有し、もう一方のアリール基のメタ位に置換基を有する化合物に強力な免疫抑制作用を有することを見出したものである。このような免疫抑制作用を有する化合物は、臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬、自己免疫疾患の予防または治療薬、関節リウマチの予防または治療薬、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬及び気管支喘息または花粉症の予防または治療薬として有用である。

【書類名】 要約書

【課題】 優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないアミノアルコール誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式 (1)

【化 1】



で表されるアミノアルコール誘導体（具体例：（±）-2-アミノ-5-[4-（3-ベンジルオキシフェニルチオ）-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール）。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 7 2 8 3 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 3 9 5 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地

氏 名

杏林製薬株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**